COUNTWAY LIBRARY
HC 5165 Q

BOSTON
MEDICAL LIBRARY
8 THE FENWAY

# Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten

## IV. Ergänzungsband

Herausgegeben von

**Prof. Dr. Theodor Brugsch, Halle a. d. S.**

Mit 87 Abbildungen im Text, einer farbigen und 2 schwarzen Tafeln

URBAN & SCHWARZENBERG

BERLIN N 24
FRIEDRICHSTRASSE 105 B

1930

WIEN I
MAHLERSTRASSE 4

Nachdruck der in diesem Werke enthaltenen Artikel sowie deren Übersetzung in fremde Sprachen ist nur mit Bewilligung der Verleger gestattet.

Alle Rechte, einschließlich des Rechtes der Übersetzung in die russische Sprache, vorbehalten.

Printed in Austria.
Copyright 1930 by Urban & Schwarzenberg, Berlin.
Druck: Christoph Reisser's Söhne, Wien V.

# Inhaltsverzeichnis.

Seite

**Schnelle Hilfe bei Unglücksfällen und Vergiftungen.**
Von Prof. Dr. Oskar Bruns und Dr. Karl Thiel, Königsberg i. Pr. . . . . 1

**Die Entgiftungsfunktion der Leber.**
Von Priv. Doz. Dr. Hans Horsters, Halle a. d. S. . . . . 35
Mit 3 Abbildungen im Text.

**Das Klimakterium.**
Von Prof. Dr. Rudolf Th. v. Jaschke, Giessen . . . . . 87
Mit einer Abbildung im Text.

**Epilepsie und epileptische Symptome.**
Von Prof. Dr. Hans W. Gruhle, Heidelberg . . . . . 117

**Die Masern.**
Von Priv.-Doz. Dr. Bernhard de Rudder, Würzburg . . . . . 135
Mit 10 Abbildungen im Text und einer schwarzen Tafel.

**Die Bedeutung des Augenbefundes für die Neurologie.**
Von Prof. Dr. Ludwig Schreiber, Heidelberg . . . . . 183
Mit 7 zum Teil mehrfarbigen Abbildungen im Text.

**Die Eingeweidesenkung.**
Von Dr. Johannes Petermann, Berlin . . . . . 223
Mit einer schwarzen Tafel.

**Physiologie und Pathologie der Zirbel (Epiphysis cerebri).**
Von Prof. Dr. Walther Berblinger, Jena . . . . . 245
Mit 31 Abbildungen im Text und einer farbigen Tafel.

**Klimatotherapie des Morbus Basedowi.**
Von Dr. Michael Guhr, Tatranska Polianka, Tatra-Westerheim . . . . . 313
Mit 3 Abbildungen im Text.

**Tod und Herz.**
Von Prof. Dr. Hermann Beitzke, Graz . . . . . 329

Seite

**Das Vitamin D und seine praktische Bedeutung.**
Von Dr. Ernst Homann, Erlangen . . . . . 365
Mit 8 Abbildungen im Text.

**Bangsche Krankheit (Febris undulans).**
Von Prof. Dr. Kurt Poppe, Rostock . . . . . 401

**Asthma bronchiale als allergische Erkrankung.**
Von Oberarzt Dr. Robert Blum, Augsburg . . . . . 427

**Lepra.**
Von Prof. Dr. Gottlieb Olpp, Tübingen . . . . . 473
Mit 12 Abbildungen im Text.

**Die Erkrankungen der Wirbelsäule.**
Von Prof. Dr. Georg Magnus, Bochum . . . . . 497

**Die Therapie der Gonorrhöe.**
Von Prof. Dr. Rudolf Habermann und Dr. Gustav Hopf . . . . . 509

**Gelenkrheumatismus.**
Von Dr. Gertrud Enke, Halle a. d. S. . . . . 529
Mit 3 Abbildungen im Text.

**Kohlenoxydvergiftung.**
Von Priv.-Doz. Dr. Stillfried Litzner, Halle a. d. S. . . . . 545

**Die pharmakologische und klinische Bewertung des Eisens als Heilmittel.**
Von Prof. Dr. Emil Starkenstein, Prag . . . . . 565
Mit 9 Abbildungen im Text.

**Der defektgeheilte Paralytiker.**
Von Prof. Dr. Karl Pönitz, Halle a. d. S. . . . . 613

AUG - 3 1931

# Schnelle Hilfe bei Unglücksfällen und Vergiftungen.

Von Prof. Dr. **Oskar Bruns** und Dr. **Karl Thiel,** Königsberg i. Pr.

Inhaltsübersicht.

Seite
1. Erfrierung . . . . . 1
2. Hitzschlag und Schädigung durch Wärmestauung . . . . . 3
3. Erkrankung und Scheintod durch Elektrizität . . . . . 6
4. Die Kohlenoxydvergiftung . . . . . 9
5. Benzin- und Benzolvergiftung . . . . . 15
6. Akute Äthylalkoholvergiftung . . . . . 15
7. Die akute Morphiumvergiftung . . . . . 17
8. Vergiftungen durch Schlafmittel . . . . . 18
9. Störungen bei der Narkose . . . . . 19
10. Scheintod durch Erstickung . . . . . 21
11. Das Rettungsgerät . . . . . 27

## Erfrierung.

Bei der Besprechung der Erscheinungen des Erfrierens übergehen wir die örtlichen Kälteschädigungen und wenden uns sogleich der allgemeinen Kälteschädigung zu, die über den Kältescheintod zum Tode führt. Daß bei jedem Kältescheintod mehr oder minder schwere örtliche Schädigungen auftreten, bedarf keiner besonderen Erklärung. In diesem Zusammenhange jedoch sind diese Erscheinungen gegenüber der allgemeinen Kälteschädigung zu vernachlässigen.

Im Kapitel „Abkühlung und ihre Verhütung“ haben wir schon darauf hingewiesen, daß bei der allgemeinen Abkühlung des Körpers die Hautgefäße sich zusammenziehen und daher die ganze Körperoberfläche blaß wird. Wir haben auch bereits erwähnt, daß diese Verminderung der Hautdurchblutung ein wichtiges Moment der Wärmeregulierung darstellt, indem sie zu einer Verminderung der Wärmeabgabe führt. Die geringere Durchblutung der Haut bewirkt einen Temperaturabfall dieses Organs, so daß sie sich kalt anfühlt. Der gesunde, normale Mensch wird außerdem als Gegenwirkung seine Wärmebildung vermehren, indem er energische Muskelbewegungen ausführt; er wird durch eine Verkleinerung seiner Oberfläche, z. B. durch Zusammenkauern oder ähnliches, die Wärmeabgabe zu verkleinern suchen. Ob es neben der willkürlichen Muskeltätigkeit auch eine automatische Steigerung der Stoffwechselvorgänge im Körper gibt, ob es also neben der physikalischen Wärmeregulierung, die nur die Wärmeabgabe verkleinert, eine chemische Wärmeregulierung gibt, ist heute noch strittig. Das sog. fasciculäre Muskelzittern, die Gänsehaut, das

Frösteln, alles Erscheinungen, die von unserem Willen unabhängig sind, werden als Beweis dafür in Anspruch genommen.

Der anfänglichen Zusammenziehung der Haargefäße folgt genau wie bei der örtlichen Schädigung die Lähmung. Das Blut fließt jetzt langsamer durch die erweiterten Haargefäße. An der Haut äußert sich dieser Zustand durch bläuliche Verfärbung und zunehmende Kälte.

Solange Kältegefühl und Frostschauer anhalten, ist der Zustand ungefährlich. Bald treten aber Ermüdungserscheinungen auf. Eine unüberwindliche Schlafsucht befällt den Menschen. Alle Sinnesempfindungen werden undeutlicher. Das Gefühl für die Kälte hört auf, das Sehen verschlechtert sich, das Gehör geht bis auf die Empfindung undeutlichen Brummens verloren. Der Erfrierende beginnt zu taumeln. Gibt er sich der Müdigkeit hin, so sinkt er schnell in tiefen Schlaf, der ihn mit zunehmender Abkühlung des Körpers und unter allmählichem Langsamwerden und dann Schwinden von Puls und Atmung in den Zustand des Kältetodes hinüberführt. Nur energische äußere Reize lassen den Kranken flüchtig erwachen. Mit ihrem Aufhören versinkt er wieder in tiefen Schlaf.

Solange er noch gegen die Schlafsucht ankämpft, wird man versuchen, ihn durch Körperbewegungen munter zu erhalten. Aber schließlich kommt trotz aller Bemühungen der Zeitpunkt, wo er plötzlich besinnungslos hinstürzt. Jetzt ist höchste Gefahr im Verzug.

Wie schnell eine Abkühlung vor sich geht, ehe sie in den Zustand der Bewußtlosigkeit und schließlich in den Scheintod hinüberführt, hängt sowohl von äußeren Bedingungen ab, wie von solchen, die im Körper des Kranken gelegen sind. Liegt ein Erfrierender unter einer Schneedecke begraben, so kann das Leben eine ganze Zeit gefristet werden. Kalte Luft, bewegte mehr als stille, und kaltes Wasser können dagegen in kurzer Zeit Temperaturerniedrigungen herbeiführen, die zum Tode führen, besonders noch, wenn begünstigende innere Umstände oder ungenügende Bekleidung dazu kommen.

In unserem Klima ist ein Erfrieren aus rein äußerer Ursache selten. Es kommt wohl nur bei Bergsteigern und bei Menschen, die ins Wasser gefallen sind, vor.

Häufiger ist der Kältescheintod bei Betrunkenen. Der Alkohol lähmt die Gefäßnerven. Die Hautgefäße ziehen sich daher nicht oder nur schlecht zusammen, die physikalische Wärmeregulierung versagt. Schon bei Außentemperaturen, die noch über dem Gefrierpunkt liegen, kann ein Betrunkener der Abkühlung erliegen. Begünstigend wirkt dabei die durch den Alkoholgenuß bedingte Müdigkeit und die Herabsetzung der Sinnesempfindungen, die den Alkoholvergifteten die Abkühlung nicht fühlen und ihn leicht in Schlaf sinken lassen. Noch mehr beschleunigt kann das Eintreten des Kältetodes oder -scheintodes dadurch werden, daß die Wärmeabgabe infolge einer Durchnässung noch gesteigert wird.

Aus Tierversuchen ist zu ersehen, daß die meisten warmblütigen Tiere ein Sinken der Körpertemperatur auf 18—20° ertragen, ohne zu sterben. Beim Menschen liegt die Grenze etwas höher. *Reincke* fand bei einem Betrunkenen, der starr und regungslos auf der Straße gefunden wurde, eine Aftertemperatur von 24°. Trotzdem wurde der Mann noch gerettet.

Findet man also einen Erfrorenen ohne Puls und Atmung auf, so darf er nur dann als tot betrachtet werden, wenn Leichenflecke und Totenstarre oder eine Aftertemperatur von unter 20° C bestehen. Im anderen Falle wird man ungesäumt seine Wiederbelebung und Wiedererwärmung versuchen müssen. Der Verunglückte ist, wenn irgend möglich, sofort in einen geschlossenen ungeheizten Raum zu bringen. Dort wird der Kranke entkleidet und energisch mit weichen, aber gerauhten Tüchern gerieben. Ob das Abreiben mit Schnee vorteilhafter ist, darüber zu urteilen fehlen uns die Erfahrungen. Jedenfalls beginne man bald mit energischen Erwärmungsmethoden. Man hülle den Kranken in mäßig erwärmte Decken und frottiere damit weiter. Es dürfen aber während dieser Zeit die anderen Maßnahmen der Wiederbelebung nicht unterbrochen werden.

Später bringe man den Verunglückten ins Bett, das langsam durch Wärmeflaschen erwärmt wird. *Küster* empfiehlt, den Kranken in ein kühles Bad von höchstens 16° C zu bringen, das man langsam in 2—3 Stunden auf 30° erwärmt. Französische Forscher empfehlen dagegen heiße Bäder. Auf Puls und Atmung muß weiter sorgfältig geachtet und gegebenenfalls durch Einspritzung von Herzreizmitteln und Lobelin bzw. erneute künstliche Atmung nachgeholfen werden.

Erst wenn der Kranke schlucken kann, werden ihm heiße Getränke gereicht. Manche empfehlen, falls durchführbar, die intravenöse Einspritzung von 45° heißer *Ringer*-Lösung.

Vor dem sofortigen Verbringen von Erfrorenen in geheizte Räume und vor zu schneller Erwärmung wird gewarnt, da man darnach sofortige Todesfälle gesehen hat. *Catiano* glaubt die Ursache in einer zu plötzlichen Erschlaffung der bisher verengten peripheren Schlagadern suchen zu müssen. Infolgedessen würden sich große Blutmengen in der Peripherie sammeln und dadurch das Herz und Gehirn zu blutarm werden. Bei Anwesenheit eines Arztes sollte sich allerdings unseres Erachtens diese Gefäßerschlaffung mit Strychnin- und Adrenalininjektionen beherrschen lassen. Ohne ärztliche Hilfe ist es jedenfalls besser, den Kranken aus dem Freien in einen ungeheizten oder nur mäßig geheizten Raum zu verbringen.

Ist der Kranke ins Bett gebracht, so muß man auch die erfrorenen Körperteile — meist sind es Finger und Zehen, Nase und Ohren — versorgen, indem man durch vorsichtiges Hochbinden Hände und Füße vor Druck schützt und sie in Salbenmull und Watte packt. Wieweit diese Körperteile geschädigt sind und etwa völlig brandig werden, stellt sich meist erst einige Zeit später heraus. Die Sorge dafür wird in der Mehrzahl der Fälle nicht mehr der erste Helfer zu tragen haben.

## Der Hitzschlag.

Die Störungen, die durch übermäßige Wärmewirkung eintreten, teilen wir ein in

1. den Sonnenstich (Insolation),
2. den Hitzschlag.

Versteht man unter der ersten Form mehr die Einwirkung strahlender Wärme auf das Gehirn direkt, so umfaßt die zweite Form die Störungen, die

durch eine allgemeine Übererwärmung des Körpers ausgelöst werden. In letzter Linie wirkt jedoch beim Sonnenstich örtlich das gleiche Moment wie beim Hitzschlag, den ganzen Körper trifft die Übererwärmung. Eine Scheidung der Formen ist daher unnötig (*Wohlwill*).

Während bei der Erfrierung der Körper durch das Unvermögen, die Wärmeabgabe zu verhindern, zugrunde geht, beruht die Störung, die wir Hitzschlag nennen, darauf, daß es dem Körper nicht gelingt, die Wärme in genügendem Maße abzugeben. Der Hitzschlag wird also besonders dann auftreten, wenn man bei erschwerter Wärmeabgabe, d. h. hoher Temperatur der Außenluft, ferner bei starkem Feuchtigkeitsgehalt warmer Luft oder bei heißer unbewegter Luft körperlich schwer arbeiten muß, wenn also bei Erschwerung der Wärmeabgabe gleichzeitig die innere Wärmeproduktion über den Ruhewert gesteigert wird. Dieser zur Erkrankung führende Zustand ist daher besonders häufig bei marschierenden Truppen, bei schwerer körperlicher Arbeit in ungewohnten Temperaturen (Tropen, Gießereien, Glasbläsereien) zu finden, wobei die den äußeren Umständen mehr oder minder angepaßte Kleidung eine große Rolle spielt.

Die Kleidung kann wohl vor Überhitzung schützen, indem sie Wärmestrahlen reflektiert, sie kann aber ebenso begünstigend für den Eintritt des Hitzschlages wirken, indem sie die Wärmeabgabe erschwert. Erinnern wir uns, daß der Körper durch Strahlung und Leitung und durch Verdunstung von Wasser Wärme abgeben kann. Die nackte Haut verliert zu einem großen Teil Wärme durch Strahlung, einen größeren Teil noch durch die Verdunstung von Schweiß. Der bekleidete Körper dagegen verliert durch Strahlung weniger Wärme. Die Haut selbst gibt an die Kleidung Wärme durch Leitung ab. Die Schweißverdunstung ist in großem Maße gehindert, da sich der Körper durch die Kleidung in seiner eigenen hocherwärmten, stark mit Feuchtigkeit gesättigten Atmosphäre befindet, die eine Verdunstung nur unvollkommen zu stande kommen läßt. Es treten daher schnell Schweißtropfen auf, die die Kleidung durchfeuchten. Die Leitung der Wärme von Haut zu Kleidung wird dadurch erleichtert, eine Verdunstung dagegen ist jetzt nur noch an der Außenfläche der Kleidung möglich. Die Größe der Wasserverdunstung ist aber abhängig von dem Gehalt der Luft an Feuchtigkeit und daher können schon Temperaturen, die nur wenig über 30° liegen, bei fast völliger Sättigung der Luft mit Wasserdampf zu starker Wärmestauung und zu den Symptomen des Hitzschlages führen.

Tritt die Notwendigkeit hervor, die Wärmeabgabe zu steigern, so wird der Körper durch Erweiterung der Hautgefäße und Beschleunigung der Blutströmung die Hauttemperatur zu steigern suchen und damit das Temperaturgefälle Haut—Außenluft erhöhen. Die Haut wird also heiß und rot. Gleichzeitig beginnen die Schweißdrüsen lebhaft zu secernieren. Der Erfolg dieser Maßregel ist eine Steigerung der Wärmeabgabe. Doch kann der Schweiß als Mittel zur Wärmeabgabe nur dann wirken, wenn er verdunstet. Der abtropfende Schweiß aber kann nur geringe Mengen Wärme binden. Die durch die Beschleunigung der Blutströmung und die Erweiterung des Stromgebietes vom Herzen verlangte Mehrarbeit macht sich durch Vergrößerung der Pulsfrequenz bei Ansteigen des systolischen und Abfall des diastolischen Blutdrucks bemerkbar (*Adolph*).

Eine weitere Möglichkeit, Wasserdampf und damit Wärme abzugeben, besitzt der Körper auch in der Atmung. Die Atemfrequenz steigt daher ebenfalls an (Wärmehyperpnöe). Diese Steigerung ist am schönsten an Hunden zu beobachten, deren Haut fast keine Schweißdrüsen besitzt, die daher die Wärmeabgabe durch Verdunstung allein auf dem Wege der Atmung bewerkstelligen müssen. Jeder Laie weiß, wie die Hunde bei hoher Temperatur oder nach stark gesteigerter Muskelarbeit mit herausgestreckter Zunge daliegen und mit äußerster Beschleunigung ein- und ausatmen.

Die Regulationsvorgänge, die der Erhöhung der Wärmeabgabe dienen, treten bereits bei mäßiger Steigerung der Außentemperatur auf, auch ohne daß die Gefahr eines Hitzschlages schon in die Nähe gerückt ist. Erst wenn die Steigerung der Wärmeabgabe nicht mehr zur Abgabe der gebildeten Wärme ausreicht, kommt es zu den Symptomen der Wärmestauung.

*Staehelin* teilt den Hitzschlag ein in

1. die Hitzeerschöpfung,
2. den hyperpyretischen Hitzschlag und
3. in ungewöhnliche Formen mit vorwiegend psychischen oder Magen-Darm-Erscheinungen. Eine strenge Abgrenzung der drei Formen ist kaum möglich. Sie fließen ineinander über.

Gemeinsam sind ihnen allen gewisse Vorzeichen, die einesteils bedingt sind durch die Höchstleistung der für die Wärmeregulierung sorgenden Organe, die heiße, stark schwitzende Haut, das quälende Durstgefühl, die jagende Atmung und das rasend klopfende Herz, andererseits durch den Ausdruck der beginnenden Störung des Nervensystems, Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen, Flimmern oder Schwarzwerden vor den Augen, Übelkeit und Erbrechen, endlich ein tiefes Erschöpfungsgefühl, das schließlich in die eigentliche Hitzeerschöpfung, die tiefe Ohnmacht, hinüberführt, die oft mit dem Zeichen des Herzkollapses einhergeht. Da die Ohnmacht die Einstellung aller willkürlichen Muskelbewegungen mit sich bringt, so sinkt die Wärmebildung und langsam können die Erscheinungen der Hitzeerschöpfung von selbst verschwinden. Die Körpertemperatur kann dabei normal sein, ja bei den Formen mit schwerem Herzkollaps sogar unternormal. Andererseits kann sie auf 39—39·5° steigen.

Beim hyperpyretischen Hitzschlag ist die Körpertemperatur stets gesteigert. Er stellt das klassische Bild der unerträglichen Wärmestauung dar, bedingt dadurch, daß der Körper kein Wasser mehr zur Verfügung hat, das er verdunsten könnte. In diesem Falle ist die Haut heiß und trocken. Oder es genügt die Schweißabsonderung infolge der unzweckmäßigen Kleidung oder des großen Feuchtigkeitsgehaltes der Luft nicht mehr zur Aufrechterhaltung der Wärmeregulierung. Die Folge ist das Ansteigen der Körpertemperatur, die bereits erhöht sein kann, bevor alle Vorrichtungen der physikalischen Wärmeregulierung erschöpft sind. Zu den genannten Vorerscheinungen gesellt sich häufiger Harndrang, oft verbunden mit Schmerzen in der Harnröhre. Entweder tritt plötzlich tiefe Bewußtlosigkeit ein, die in den Tod hinüberleitet, oder es entwickelt sich langsam ein psychischer Erregungszustand mit Delirien. Die Körpertemperatur steigt weiter. Endlich kommt es auch hier zu einem tief komatösen Zustand. Der Puls ist jagend und klein, die Atmung bald stark beschleunigt, bald

ähnelt sie dem *Cheyne-Stokes*schen Typus. Das Gesicht ist blutüberfüllt und cyanotisch. Dazu gesellen sich die verschiedensten nervösen Reizsymptome von kurzen Zuckungen bis zu epileptischen Anfällen. Spontan gehen Urin und Stuhl ab. Die durch Rückenmarkstich entleerte Flüssigkeit steht unter erhöhtem Druck. Die Kniesehnenreflexe fehlen, ein Zeichen, dem *Willcox* neben den übrigen Allgemeinsymptomen besonders bei den unten erwähnten seltenen Formen des Hitzschlages ausschlaggebenden Wert beimißt.

Das Koma ist oft die Überleitung zum Tod, wobei zuerst die Atmung, dann das Herz stillsteht. Geht das Koma zurück, so können noch lange Zeit psychische Störungen aller Art übrig bleiben.

Die seltenen Formen des Hitzschlages unterscheiden sich nur dadurch von den oben geschilderten, daß einige Erscheinungen — einmal die psychischen, das andere Mal die vom Magen-Darm-Kanal — sehr stark in den Vordergrund treten. Einmal wird das Krankheitsbild beherrscht von den Delirien und Halluzinationen oder von Weinkrämpfen, von Dämmerzuständen ähnlich den echten epileptischen, ein anderes Mal bilden Übelkeit und Erbrechen, in den schwersten Fällen choleraähnliche Zustände, schwerer Kollaps, Brechdurchfälle mit Koliken das Krankheitsbild.

Daß diese von schwersten Reiz- und Lähmungserscheinungen des Centralnervensystems begleitete Erkrankung in ihrem Verlaufe durch vielfache Komplikationen das Leben bedroht und auch in der Erholungszeit noch langwierige Störungen mancherlei Art hinterlassen kann, ist erklärlich. Die Erörterung dieser Erscheinungen und Möglichkeiten würde über den Rahmen dieser Abhandlung hinausgehen.

Bei der Behandlung spielt die künstliche Atmung eine untergeordnete Rolle. Selbstverständlich muß sie angewendet werden, wenn es zu Atemstörungen gekommen sein sollte. In erster Linie gilt es, die Wärmebildung einzuschränken und die Wärmeabgabe nach Möglichkeit zu fördern. Man hat also die Erkrankten, auch wenn es sich erst um die Vorboten eines Hitzschlages handelt, ruhig an einen schattigen Ort oder aus dem überhitzten Raume herauszubringen und hinzulegen. Ein Schattenplatz muß mitunter künstlich durch Aufhängen von Kleidungsstücken, Zeltbahnen oder ähnlichem hergestellt werden. Die Kleider sind zu öffnen oder auszuziehen. Durch Öffnung von Türen und Fenstern, Zufächeln von Luft und durch Besprengen mit Wasser ist für möglichste Verdunstung zu sorgen. *Staehelin* empfiehlt das Auflegen in Alkohol getränkter Schleier, *Willcox* u. a. besonders bei Delirien und Krämpfen einen ausgiebigen Aderlaß. Für die Aufrechterhaltung des Kreislaufes muß durch Reizmittel gesorgt werden. Die Wärmeabgabe und Wasseraufnahme kann durch Darmspülungen mit kalter *Ringer*-Lösung oder ähnlichem gefördert werden. Ist der Kranke bei Bewußtsein, gebe man ihm reichlich kalte Getränke. Günstig wirkt auch eine Druckentlastung des Gehirns durch Rückenmarkstich.

## Erkrankung und Scheintod durch Elektrizität.

Bei der gewaltigen von Jahr zu Jahr steigenden Ausdehnung in der Anwendung der Elektrizität im Haushalt wie in der Industrie ist es nicht verwunderlich, daß Unglücksfälle nicht selten sind. Neben der technischen Elektrizität

spielt aber auch die atmosphärische eine Rolle, die schädliche bzw. tödliche Wirkungen in Gestalt von Blitzschlägen verursacht. Im Prinzip besteht zwischen beiden kein Unterschied. Nach einer Statistik, die *Müller-Hess* und *Hey* mitteilen, betrugen die Todesfälle an durch technische Elektrizität Getöteten in Preußen 1913 188 Fälle, im Jahre 1923 297 Fälle, in den dazwischenliegenden Jahren macht sich ein dauernder Anstieg bemerkbar.

Schädigungen durch Elektrizität können entstehen, wenn ein elektrischer Strom einen Menschen durchfließt. Bis vor nicht langer Zeit nahm man an, daß nur Ströme von hoher Spannung tödlich wirken könnten. Auch jetzt noch besteht in Laienkreisen ein starker Respekt vor Hochspannungen, wogegen die Niederspannung, ja auch die Spannung unserer Lichtleitungen u. s. w. für verhältnismäßig harmlos gehalten wird. Gewiß ist die Gefährlichkeit eines elektrischen Stromes abhängig von der Höhe der Spannung und von seiner Stärke, daneben spricht aber die Dauer der Berührung und mannigfache äußere Umstände, z. B. die jeweilige Isolierung des Menschen, die Höhe des Widerstandes seiner Haut, die Größe der Berührungsfläche, eine ebenso ausschlaggebende Rolle. Man kann also nicht — in gewissen Grenzen — von einer ungefährlichen und von einer sicher tödlichen Spannung oder Stromstärke sprechen. Die Wirkung des elektrischen Stromes auf den Organismus richtet sich nach dem *Ohm*schen Gesetz: Die Stromstärke (Ampere) ist der elektromotorischen Kraft (Volt) direkt, dem Gesamtwiderstand (Ohm) indirekt proportional (*Müller-Hess* und *Hey*). *Boruttau* erwähnt einen Todesfall bei 46 Volt Spannung, anderseits sind in der Literatur zahlreiche nicht tödliche Unglücksfälle bei Spannungen bis zu 15.000 Volt niedergelegt. *Jellinek* betont daher die Widersinnigkeit der Unterscheidung von Hoch- und Niederspannung. Jede Leitung, die Spannungen über 40 Volt führt, muß als gefährlich angesehen werden.

Der Widerstand des Körpers schwankt je nach Feuchtigkeitsgehalt der Haut, ihrer Dicke, ihrer Durchblutung, zwischen $10^3$ und $2 \cdot 10^6$ Ohm. Die Stärke des Stromes, der den Körper durchläuft, ist daher nach Messungen, die besonders von *Gildemeister* und *Jellinek* angestellt wurden, selbst bei gleicher Spannung in weiten Grenzen von diesem Widerstand abhängig. Bei starker Schweißbedeckung des Körpers findet die Elektrizität einen guten Leiter in der Feuchtigkeit, so daß der größte Teil des Stromes gar nicht ins Innere eindringen wird. Auch noch während der Elektrisierung kann sich der Widerstand erheblich ändern, indem die durch die elektrische Verbrennung an den Berührungsstellen entstehenden Schorfe in großem Maße die Ohmzahl erhöhen.

*Jellinek* hält den Zustand nach Verunglückung durch Elektrizität immer für einen Scheintod durch Chokwirkung. *Kralter* faßt ihn als centrale Atemlähmung auf. *Balthazard* glaubt, daß er durch einen Krampf der Atemmuskulatur und folgende Erstickung entstehe. Andere Autoren (*Staehelin*) stehen auf dem Standpunkt, daß der elektrische Strom auch sofort töten könne. Zum Teil wird das auf die verschiedene Auffassung des Begriffes Scheintod zurückzuführen sein.

Lange Zeit hat die Ansicht vorgeherrscht, daß der elektrische Tod durch Herzkammerflimmern hervorgerufen würde. Dieser Standpunkt, der durch Experimente an Hunden gut begründet erscheint, wird auch heute noch von einer großen Anzahl Forscher (*Boruttau, Batelli, Gildemeister* und *Diegler,*

*Schridde*) aufrecht erhalten. *Jellinek* dagegen scheint die Ursache in der Schädigung des Gehirnes und der lebenswichtigen Centren des verlängerten Markes zu suchen.

Nach Versuchen von *Jellinek* entscheiden über den Ausgang des elektrischen Unfalles nicht nur die oben angeführten Umstände, sondern auch das psychische Moment. Er führt eine große Reihe von Beobachtungen an, die dafür sprechen, daß bei gespannter Aufmerksamkeit, wenn also Bereitschaft besteht, den elektrischen Schlag zu empfangen, Ströme unschädlich den Körper passieren, die bei Überraschung tödliche Wirkungen auslösen. Auch *Jäger* berichtet über eine solche Beobachtung. Von anderen Forschern wird diese Meinung nicht geteilt.

Bei den Erscheinungen des elektrischen Unfalls müssen wir unterscheiden zwischen örtlichen und allgemeinen. Da die elektrische Energie im Körper, besonders an den Orten des höchsten Widerstandes, also an den Eintrittsstellen des Stromes, zu einem großen Teile in Wärme verwandelt wird, so werden wir in der größten Zahl der Fälle die Stromeintrittsmarken in Gestalt von größeren und kleineren brandigen bzw. verkohlten Stellen finden. Diese Brandmarken unterscheiden sich von anderen, so daß *Jellinek* sie für specifisch elektrische Verbrennungen hält und sie durch einen besonderen Mechanismus des elektrischen Stromes erklären will. *Schridde* gelang es jedoch, ganz übereinstimmende Brandmarken durch strichförmige Einwirkung großer Hitze mittels glühender Drähte hervorzurufen. Je nach Ausdehnung und Länge der Einwirkung kommt es daneben zu schweren Zerstörungen der Gewebe, Verkohlung, Ausschmelzen phosphorsauren Kalkes aus den Knochen, Blutungen im Gehirn u. s. w.

In den Fällen der Elektrisierung, die uns hier interessieren, ist die wichtigste Allgemeinerscheinung der Scheintod, das bewußtlose Zusammenstürzen mit dem anscheinenden Aufhören sämtlicher Lebenserscheinungen.

Es muß daher sofort mit künstlicher Atmung begonnen werden, die sehr lange fortgesetzt werden muß. *Jellinek* berichtet von Fällen, die noch nach dreistündiger künstlicher Atmung ins Leben zurückgerufen werden konnten. Daneben wird man nach Möglichkeit zum Gehirn-Rückenmarks- und gegebenenfalls zum Herzstich und Einspritzung entsprechender Arzneimittel greifen, um die centralen Organe, Gehirn, Rückenmark und Herz anzuregen. Günstig soll auch schon die Druckentlastung des Gehirns wirken, die man durch Absaugung der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit aus dem Stichkanal vornimmt (Occipitalstich oder Lumbalpunktion) (*Jellinek*).

Den Wiederbelebungsversuchen hat die Befreiung des Verunglückten aus dem Stromkreis vorauszugehen. Entweder reißt der Helfer, nachdem er sich selbst durch Umwicklung der Hände mit dicken t r o c k e n e n Kleidungsstücken isoliert und vor Elektrisierung geschützt hat, den Verunglückten ab, oder man macht die Leitung zuerst stromlos. Das kann in manchen seltenen Fällen durch Zerreißung der Leitung mittels eines nichtleitenden Gegenstandes (Holzstab) gelingen, mitunter durch Herbeiführung von Kurzschluß mittels Kurzschlußbügels oder eines ähnlichen improvisierten Instrumentes. Jedoch muß der Helfer stets daran denken, sich selbst vor der Elektrisierung zu schützen. Am einfachsten ist natürlich die Ausschaltung des Stromes.

Einen Spättod durch Elektrisierung gibt es nicht, wie eine exakte Erfassung aller elektrischen Unfälle während der letzten 15 Jahre durch *Alvensleben* ergibt.

## Die Kohlenoxydvergiftung.

*Lewin* leitet seine monographische Darstellung der Kohlenoxydgasvergiftung mit folgenden Worten ein:

„Die Entstehung und Wirkung von Kohlenoxyd innerhalb des Rahmens des menschlichen Lebens und Tuns war stets und ist noch so groß wie bei keinem anderen Gifte. Von dem Augenblick an, wo der Mensch in den Besitz des Feuers kam, mußte auch die Geschichte der Kohlenoxydgasvergiftung beginnen. Denn die Bedingungen für die Entstehung dieses Gases: Verbrennung von Kohle bei unzureichendem Luftzutritt und einem Überschuß kohlenstoffhaltigen Materials, erfüllen sich leicht."

Waren es bis vor etwas über 100 Jahren fast nur die Heizungsanlagen, die zu Vergiftungen mit CO — allerdings infolge ihrer technischen Unvollkommenheit in weit höherem Maße als jetzt — Anlaß gaben, so schuf die zunehmende Industrialisierung Gelegenheiten in reichem Maße zur Vergiftung mit diesem unheimlichsten aller Gifte. Schlechte Heizungsanlagen werden im Beginn der Heizungszeit jedes Jahr die Ursache für Vergiftungen. Ihre Zahl verschwindet aber neben den Unglücks- und Selbstmordfällen, die durch technische Gase, besonders durch das überall verbreitete Leuchtgas, bedingt sind. Enthält Rauch und Kohlendunst zwischen 0·5—10% CO, so beträgt dieser Prozentsatz für Leuchtgas 5—15, für Ölgas 10—17, für Hochofengas bis 25% und für Wassergas gar bis zu 40%.

Das CO-Gas ist besonders unheimlich deswegen, weil es von unseren Sinnesorganen — Augen, Nase und Zunge — nicht entdeckt werden kann. CO ist farb-, geruch- und geschmacklos. Es gibt daher besondere gesetzliche Bestimmungen zum Schutz gegen Vergiftungen mit diesem Gas, die verlangen, daß den technisch verwerteten Gasen Geruchsstoffe beizumengen sind, die ihre Anwesenheit bei Undichtigkeiten der Leitungen verraten, soweit sie nicht, wie das Leuchtgas, schon durch ihren charakteristischen Geruch auffallen. Einen absoluten Schutz stellen diese Geruchstoffe aber auch nicht dar. Es kommt nicht selten vor, daß ein solches Gas durch Erde, Gesteinschichten, Mauern dringt, welche die Geruchstoffe aufsaugen, das CO aber durchlassen. Dies ereignet sich leicht bei Rohrbrüchen und Undichtigkeiten von Gasleitungen in der Erde. Die riechenden Bestandteile des Leuchtgases, wie Methan, Acetylen u. s. w., werden vom porösen Erdreich aufgenommen, während das geruchlose CO durch die Bodenschichten in die Wohnungen eindringt.

Große Mengen CO entstehen bei Explosionen (30—50%), die dort um so gefährlicher werden, wo in abgeschlossenen Räumen (Bergwerken, Tunnelbauten, Minenstollen) das Gas nur langsam und mangelhaft abziehen kann. Die Gefahr der Schlagwetterexplosion in Bergwerken beruht nur zum Teil auf der zerstörenden Wirkung der Explosion selbst. Die meisten Menschenleben fallen dem bei der Explosion entwickelten CO-Gas zum Opfer. Eine neue Erscheinung in der Toxikologie stellt die Vergiftung in der Garage dar, wo Kraftfahrer in

geschlossenen Räumen zum Zwecke der Erwärmung des Raumes oder um den Wagen fahrbereit zu machen, den Motor laufen lassen und dann der Giftwirkung der reichlich CO-haltigen Auspuffgase erliegen. Nach neuerlichen amerikanischen Untersuchungen enthält die Luft einer von Kraftwagen viel befahrenen Straße schon so viel CO, daß zwar nicht die Fußgänger, aber doch schon der längere Zeit auf seinem Posten gefesselte Verkehrsschutzmann die Gefahr einer Vergiftung läuft.

Die Möglichkeiten der ungewollten CO-Vergiftung sind also sehr groß. Die Zahl der Vergiftungsfälle wächst aber noch dadurch stark an, daß das CO in Gestalt des Leuchtgases ein beliebtes, weil leicht zu erlangendes Selbstmordmittel darstellt. Statistische Unterlagen für die Zahl der Vergiftungs- und Selbstmordfälle stehen in zuverlässigem Ausmaß nicht zur Verfügung, da nur ein Teil der Fälle zur Kenntnis der amtlichen Stellen kommt. Wie häufig aber solche Unglücksfälle sind, ist nach den Meldungen der Tageszeitungen leicht zu kontrollieren.

Der Dichtigkeitsgrad, in dem CO giftig wirkt, ist verhältnismäßig niedrig. Ein Gehalt von CO in der Luft von 1‰ führt nach einigen Stunden Aufenthalts bereits zu Vergiftungserscheinungen. Steigt er auf 0·1—0·2%, was einem Gehalt von 1—3% Leuchtgas, 1% Wassergas oder 10% Kohlendunst gleichkommt, so treten lebensbedrohliche Vergiftungserscheinungen auf, die gegebenenfalls zum Tode führen können. Bei einem Gehalt von 0·3% CO ist in zwei Stunden der Tod eingetreten.

Die Erscheinungen der drohenden Vergiftung sind so wenig sinnfällig, daß der Betroffene meist auf den Ernst der Lage zu spät aufmerksam wird, und sich infolge der eingetretenen Schwäche nicht mehr retten kann. Die Erscheinungen der CO-Vergiftung sind abhängig von dem Dichtigkeitsgrad des aufgenommenen Gases. Bei Einatmung von CO in starker Verdünnung, wie es bei ungewollten Vergiftungen meist vorliegt, setzt erst nach einiger Zeit das Krankheitsgefühl ein. Bei höherer Gasdichte kommt es fast immer zu heftigsten Kopfschmerzen besonders des Vorderhaupts, Schwindel, Flimmern und Schwarzwerden vor den Augen, Zittern der Glieder, Ohrensausen, Brechreiz. Dazu tritt ein starkes Angstgefühl. Der Puls ist klein und beschleunigt, die Haut infolge der einsetzenden Gefäßlähmung gerötet. Meist wird über ein brennendes Gefühl der Gesichtshaut, einen drückenden Schmerz hinter dem Brustbein und in der Magengrube geklagt. Oft wird bei diesen recht vieldeutigen Erscheinungen ein gewöhnliches Unwohlsein angenommen und der Kranke bleibt in dem mit Giftgas erfüllten Raum, bis eine starke Muskelschwäche ihn überfällt. Nun merkt der Vergiftete die Gefahr, versucht noch, sich zu befreien und Tür und Fenster zu erreichen, aber häufig bricht er schon beim ersten oder zweiten Schritt hilflos zusammen. Das Bewußtsein ist in diesem Stadium meist noch erhalten, die Atmung etwas rascher und flacher, aber ohne wesentliche auffallende Veränderung. Häufig folgt jetzt ein Zeitraum heftiger psychischer Erregung, der schnell in Bewußtlosigkeit übergeht. Beim Eintreten der Bewußtlosigkeit gehen oft unwillkürlich Kot und Harn ab, der meist zuckerhaltig ist.

Werden die Vergifteten im Zustand der psychischen Erregung mit leichter Benommenheit und Versagen der Beine gefunden, so wird leider nicht selten ein

„Rausch" angenommen und die nötigen Befreiungs- und Entgiftungsmaßregeln versäumt und dadurch das Schicksal des Kranken besiegelt.

Gleichzeitig mit dem Eintritt der Bewußtlosigkeit setzen die Erscheinungen der Erstickung ein. Der Kranke atmet rasch und mit aller Kraft unter Beteiligung aller Hilfsmuskeln, auch der Puls wird rascher und kleiner. Das Gesicht ist bläulich verfärbt, die Reflexerregbarkeit herabgemindert oder aufgehoben. Meist ist ein Krampf der Kinnbackenmuskulatur vorhanden, oft setzen Zuckungen und Krampfzustände der ganzen Muskulatur ein. Mit dem Fortschreiten der Vergiftung treten Atempausen, unterbrochen von vereinzelten tiefen schnappenden Einatmungsbewegungen auf, bis die Atmung endlich völlig stillsteht. Oder aber das sichtbare Leben erlischt ganz langsam und allmählich, wobei die Herztätigkeit fast immer die Atmung überdauert.

Der Tod oder ein scheintodähnlicher Zustand kann aber bei CO-Vergiftung auch schlagartig eintreten (apoplektische Form) von der *Lewin* einige Fälle beschreibt. Hier erfolgte infolge CO-Einatmung tiefe Bewußtlosigkeit aus vollem Wohlbefinden heraus und gleichzeitig schwere Atem- und Herzstörungen. Einige Fälle genasen, andere gingen in den endgültigen Tod über. Es handelte sich in allen diesen Fällen um Einatmung stark verdichteten CO-Gases. Häufig findet sich diese Form der CO-Vergiftung bei solchen Selbstmordversuchen, bei denen die Betroffenen den Schlauch der Gasleitung in den Mund nehmen oder andere Maßregeln treffen, die die sofortige Einatmung großer Mengen CO-Gases gestatten.

Die Empfindlichkeit gegen Kohlenoxyd ist individuell sehr verschieden, wie das bei Massenvergiftungen immer wieder festzustellen ist. Während unter gleichen äußeren Umständen der eine der Vergiftung längst erlegen ist, atmen andere noch und erholen sich sogar vollständig nach verhältnismäßig kurzer Zeit. Neben dieser höchst verschiedenen Empfindlichkeit des Einzelnen spielen äußere begünstigende Umstände eine Rolle bei der Schwere der Vergiftung. Der körperlich Arbeitende nimmt infolge seiner vertieften Atmung das CO-Gas rascher und ausgiebiger in sich auf. Durch Lagerung auf dem Boden wird die Vergiftung rascher eintreten, da CO, das in reiner Form specifisch leichter als Luft ist, durch Beimischung von fast immer vorhandener $CO_2$ schwerer als Luft wird und sich daher über dem Fußboden ansammelt.

Das gleiche gilt, wenn man sich in der Nähe des schadhaften Ofens oder des Leuchtgashahnes befindet.

Das CO wirkt als Blutgift. Bei der normalen Atemarbeit, die dazu dient, dem Körper $O_2$ zuzuführen und $CO_2$ auszuscheiden, wird der $O_2$ an den Blutfarbstoff, das Hämoglobin der roten Blutkörperchen, gebunden, u. zw. besteht, wie oben ausgeführt, eine Wahlverwandschaft zwischen dem $O_2$ und dem Blutfarbstoff. Nun ist aber die chemische Verwandtschaft des CO zum Blutfarbstoff der roten Blutkörperchen 250mal so stark wie die des $O_2$, d. h. aus einem Gasgemisch, das an CO nur den 200. Teil des vorhandenen Sauerstoffs enthält, würden beide Gase zu gleichen Teilen absorbiert und an das Hämoglobin gebunden. Daher kommt es, daß bei einem CO-Gehalt der Einatmungsluft von nur 1 % sich alles Hämoglobin in Kohlenoxydhämoglobin verwandelt, selbst wenn der $O_2$-Gehalt der Luft völlig normal ist. Die Verbindung von CO mit dem

Hämoglobin ist zwar lösbar, aber infolge seiner weit höheren Anziehungskraft viel schwerer als die des Sauerstoffs mit dem Blutfarbstoff. Das CO kann im Körper nicht zu Kohlensäure oxydiert werden. Der Tod tritt ein, wenn sich zwei Drittel des vorhandenen Hämoglobins mit CO beladen haben.

Einige Forscher, vor allem *Lewin,* stehen auf dem Standpunkt, daß der Tod an CO lediglich einen Tod infolge $O_2$-Mangels darstelle. Andere glauben, daß das CO sich auch direkt mit anderen Zellen des Körpers verbinde. Es ist im Skelett- und Herzmuskel und, nach *Wachholz,* auch im Nervensystem die Aufnahme von CO nachgewiesen worden.

Die Innenhaut der Blutgefäße wird geschädigt und leicht treten dadurch Blutungen ins Gehirn und in andere Organe, z. B. in die Herzmuskulatur, auf. Ob diese Schädigung der Innenhaut der Einwirkung des Kohlenoxyds oder dem Sauerstoffmangel zuzuschreiben ist, ist fraglich. Eine Folge des Sauerstoffmangels allein stellen wohl die Erweichungsherde im Gehirn dar, die zu den schweren Spätfolgen der CO-Vergiftung führen.

Die Feststellung einer CO-Vergiftung ist oft nicht leicht. Da das Gas nicht riecht, da infolge der Verwirrtheit oder der Bewußtlosigkeit genaue Angaben von den Betroffenen nicht zu erhalten sind, wird man häufig sich auf Vermutungen verlassen müssen. Die kirschrote oder hellrote Färbung der Haut, wie sie die CO-Vergiftung auszeichnet und auch noch an den Totenflecken festzustellen sein soll, findet sich bei weitem nicht in allen Fällen von CO-Vergiftung. Im übrigen kann sie auch durch andere Gifte (Nitrite, Benzol, Blausäure) hervorgerufen werden. Zustände, die einer schweren CO-Vergiftung ähnlich sehen, können leicht durch andere Narkotica (Alkohol, Morphium, Schlafmittel) aber auch durch schwere Erkrankungen (Selbstvergiftung des Körpers bei Zucker- und Nierenkrankheiten, Schlaganfall) bedingt sein. Leicht ist der spektroskopische Nachweis des CO im Blut, doch braucht es dazu bestimmter Apparate und entsprechender Übung. So kommt der Nachweis des CO im Blut mehr für gerichtliche Fälle als für die Wiederbelebungspraxis in Frage.

## Die Behandlung der CO-Vergiftung.

Aus der Notwendigkeit, den Giftstoff aus dem Körper herauszuschaffen und weitere Aufnahme zu verhindern, entwickelt sich von selbst der Ablauf der Rettungsmaßnahmen. In Zimmern muß der Retter zu eigenem Schutz zunächst für Austreibung des Gases sorgen, indem er Fenster und Türen öffnet; offene Gashähne schließt, Ofenklappen aufreißt u. s. w. Daneben muß man daran denken, daß Gemische von CO und Luft hochexplosibel sind, daß also solche Räume nicht mit offenem Licht betreten werden dürfen. Handelt es sich um größere Räume, in denen vielleicht die Verunglückten erst gesucht werden müssen (Tunnel, Stollen von Bergwerken, brennende Häuser), so müssen die Rettungsmannschaften mit entsprechenden Gasschutzgeräten, sog. Gastauchern, ausgerüstet sein. Es ist nichts gewonnen, wenn unvorsichtige Rettungsversuche gemacht werden, bei denen die Helfer der Vergiftung erliegen, bevor sie überhaupt nützen können. Die Verunglückten sind dann so schnell wie möglich aus der vergifteten in frische Luft zu bringen. Leicht Vergiftete erholen sich hier schon von selbst.

Die künstliche Atmung, wie sie von Hand ausgeführt wird, spielt bei der CO-Vergiftung eine untergeordnete Rolle. Findet man einen Vergifteten mit Atemstillstand, so sind die Aussichten für eine Wiederbelebung sehr ungünstig, denn der Retter wird wohl kaum in dem Augenblick auf den Verunglückten stoßen, in dem die Atmung aufgehört hat. Es wird also meist eine mehr minder lange Zeit verstrichen sein, in der der Verunglückte schon ohne Atmung war. Selbstverständlich wird man sofort zu einer der Methoden der künstlichen Atmung greifen und wird daneben Sauerstoff zuführen. Eine Besserung der Erfolge in diesen verzweifelten Fällen ist vielleicht dann zu erhoffen, wenn möglichst sofort Lobelin und Adrenalin in die Cisterne bzw. das Herz eingespritzt werden, um auf das Atemcentrum und das Herz selbst einzuwirken. Voraussetzung dafür ist natürlich, daß das notwendige Instrumentarium samt den Arzneimitteln vorhanden und ein Arzt sofort zur Stelle ist. Aber auch in diesen aussichtslos erscheinenden Fällen ist unbedingt mit Wiederbelebungsmaßnahmen fortzufahren, bis die sekundären Todeszeichen die sichere Feststellung des Todes gestatten.

Atmet der Verunglückte noch, ist jedoch die Atmung schon beeinträchtigt, so ist mit einer der Methoden der künstlichen Atmung zu beginnen. Notwendig ist in jedem Falle von CO-Vergiftung unbedingt reichliche Sauerstoffzufuhr, denn nur durch die Erhöhung des $O_2$-Partiardruckes kann die CO-Blutfarbstoffverbindung schnell gesprengt werden und durch die Vermehrung des $O_2$-Gehaltes in der Blutflüssigkeit eine wenigstens etwas bessere Versorgung mit diesem Gase zu stande kommen. Unsinnig wäre es natürlich, mit dem Beginn der künstlichen Atmung warten zu wollen, bis eine Sauerstoffbombe herangeschafft ist. Man denke daran, daß die künstliche Atmung nicht nur durchlüftet, sondern auch reflektorisch auf Herz und Atmung wirkt. Die Zugabe von $CO_2$ zum Sauerstoff erscheint nach den Versuchen von *Nicloux* über die Schnelligkeit der CO-Ausscheidung nicht notwendig. Es ist auch wahrscheinlich, daß die Wasserstoffionenkonzentration im Blut nicht wesentlich sinkt, da die Organe beim Mangel an Sauerstoff saure Zwischenprodukte zu bilden scheinen, die die notwendige Reizwirkung auf das Atemcentrum ebenso ausüben wie die $CO_2$. Daneben sei darauf aufmerksam gemacht, daß bei einer ganzen Zahl von CO-Vergiftungen — nach Explosionen, bei Rauchvergiftungen u. s. w. — große Mengen von Kohlensäure eingeatmet werden, daß hier also sicherlich keine Verarmung des Blutes an $CO_2$ vorliegt.

Der gegenteilige Standpunkt bezüglich der $CO_2$-Zusatz-Atmung wird, wie oben angeführt, von *Henderson* und *Haggard* eingenommen. Es wird einer weiteren Reihe experimenteller Untersuchungen bedürfen, um diesen Widerspruch der Untersucher zu klären.

Ob die Einspritzung von Lobelin nützlich ist, ist noch strittig, jedenfalls kann sie nie schaden. Versuche von *Jellinek* an Affen lassen den Nutzen zweifelhaft erscheinen, doch ist hier das Lobelin anscheinend oft ins Herz eingespritzt worden, wobei Herzschädigung eintritt. Es wäre daher möglich, daß der Tod der Tiere ein Herztod ist und nicht der CO-Vergiftung zuzuschreiben ist. Zur Kräftigung des Kreislaufes dienen die üblichen Reizmittel (Campher, Hexeton), die auch gleichzeitig der Benommenheit entgegenwirken. Reichlich sind äußere Hautreize anzuwenden, ebenso Riechmittel (Essig, Äther, Lavendelammoniak). Bei schweren

Kreislaufstörungen oder Herzstillstand ist zur Einspritzung von Adrenalin ins Herz zu greifen. Über die Wirkung der intracisternösen Einspritzung bei CO-Vergiftung fehlen vorläufig Erfahrungen. Der Versuch könnte immerhin lohnend sein. Zu warnen ist vor narkotischen Mitteln. Die manchmal bei leichteren Vergiftungen auftretenden Aufregungszustände könnten dazu verführen. Besonders ist vor Morphium zu warnen wegen der Beeinträchtigung des Atemcentrums. *Winternitz* hat sehr Gutes von großen Aderlässen mit folgender Kochsalzeingießung in die Venen gesehen und empfiehlt diese Methode aufs wärmste. Ebenso wäre eine sauerstoffgesättigte Kochsalzlösung sehr am Platze.

Nach *Barcroft*schen Tierversuchen besteht in der Milz ein großes Depot roter Blutkörperchen, das für den allgemeinen Kreislauf gesperrt ist. Wie seine Versuche zeigen, sind diese Blutkörperchen noch lange Zeit fast CO frei, während das kreisende Blut schon recht hohe CO-Gasdichte aufweist. Es besteht also hier eine Sperre, die den Übertritt dieser Blutkörperchen in den Kreislauf verhindert und sie auf diesem Wege fast frei von CO hält. Diese Sperre ist durch Adrenalineinspritzung zu lösen. Nach Einspritzung von Adrenalin ins Blut zieht sich die Milz sehr stark zusammen, preßt also ihren Vorrat von roten Blutkörperchen zum großen Teil in die Blutbahn. Sie vermögen reichlich $O_2$ aufzunehmen und den lebenswichtigen Organen zuzuführen. Für die Praxis der Wiederbelebung gilt es also, frühzeitig Adrenalin einzuspritzen, um aus dem Staubecken der Milz ungeschädigte rote Blutkörperchen in Umlauf zu setzen. Voraussetzung dafür ist, daß der Kreislauf noch in Gang ist, damit das Adrenalin an den Ort seiner Wirkung gelangen kann. Als nützliche Nebenwirkung bewirkt die Adrenalineinspritzung die Wiederherstellung der Gefäßwandspannung und die Erhöhung des Blutdruckes, was bei der durch CO-Vergiftung eingetretenen Gefäßlähmung und Blutdrucksenkung nur von Vorteil sein kann.

Auch nach der Erholung müssen CO-Vergiftete unter Aufsicht bleiben. Es bleibt oft noch lange eine Schwäche der Muskulatur zurück, die die Verunglückten beim Aufstehen und Gehen stürzen läßt. Besondere Vorsicht ist bei der Darreichung von Flüssigkeiten geboten. Die Kranken, auch wenn sie bei klarem Bewußtsein erscheinen, verschlucken sich leicht und erliegen dann der folgenden Schluckpneumonie.

Wegen der häufigen Nachkrankheiten gehört jeder CO-Vergiftete nach Überwindung der ersten Gefahr ins Krankenhaus.

Meist erwachen die Bewußtlosen langsam. Es besteht schweres Krankheitsgefühl und Erbrechen. Das Herz arbeitet schnell. Der Puls ist klein. Häufig bestehen Angstzustände, Schlafsucht. Immer beobachten wir eine mangelhafte oder ausgelöschte Rückerinnerung an die Geschehnisse vor dem Unfall. Noch nach Tagen können solche anscheinend Genesene plötzlich sterben. Es muß daher noch lange Puls und Atmung peinlichst überwacht werden. Häufig folgen Lungenerkrankungen. Ursache ist manchmal Verschlucken, manchmal Blutungen infolge der Schädigung der Gefäßinnenhaut. Alle Arten von Geistesstörungen hat man entstehen sehen, nicht selten sind auch schwere organische Störungen von seiten des Centralnervensystems in den verschiedenen Formen als Zeichen direkter Schädigung (Erweichung) des Gehirns und Rückenmarks oder als Folge von Gehirnblutungen.

## Benzin- und Benzolvergiftung.

Bei den als Benzin- oder Benzolvergiftung bezeichneten Fällen wird es sich häufig um CO-Vergiftungen handeln. Durch die Verbrennung von Benzin oder Benzol in den Explosionsmotoren wird neben Kohlensäure und Wasser auch CO gebildet, und wenn daher solche Motoren längere Zeit in geschlossenen Räumen laufen (Garagen), so können sie der Anlaß zu tödlichen Kohlenoxydgasvergiftungen werden. Diese Unglücksfälle dürfen aber nicht unter die Diagnose Benzinvergiftung subsummiert werden.

Das Benzin gehört chemisch zu den aliphatischen Kohlenwasserstoffen, ist keine einheitliche Verbindung, sondern stellt ein Gemisch verschiedener Kohlenwasserstoffe dar. Das Benzol dagegen ist bekanntlich der einfachste der aromatischen Kohlenwasserstoffe. Trotz der chemischen Differenzen sind sie in ihren Wirkungen bei akuter Vergiftung wesensgleich. Solche akuten Vergiftungen kommen bei der breiten Verwendung beider Stoffe in Technik und Industrie wohl vor. Sie entstehen meist so, daß die sehr leicht flüchtigen Stoffe isoliert werden (Reinigung von Tanks oder anderen Behältern, in Fabriken der pharmazeutischen, Farb- oder Gummiindustrie, die beide Stoffe als Lösungsmittel oder ähnliches benutzen). Leichtsinn oder Unkenntnis der vergiftenden Wirkungen sind meist die Ursachen, da sich beide Stoffe durch ihren Geruch verraten, die Menschen sich also leicht selbst schützen könnten. Selten kommt es dazu, daß Benzin getrunken wird, entweder weil Flaschen verwechselt werden, oder aus Selbstmordabsicht.

Die Symptome der akuten Vergiftung sind zunächst Schwindel, Kopfschmerzen, häufig Herzklopfen, Schwächezustände, Zittern, bei Inhalation auch Hustenreiz. Bei Inhalation oder Genuß größerer Mengen (20 *g* und mehr) tritt Bewußtlosigkeit auf, Krämpfe oder starkes Zittern. Die Kranken sehen cyanotisch aus, der Puls ist klein und sehr frequent, die Haut fühlt sich kühl an.

In der Erholungszeit folgen häufig entzündliche Erscheinungen von seiten der Nieren oder der Lungen. Benzol äußert seine Giftwirkung daneben in der Zerstörung der roten und weißen Blutkörperchen. Bei tödlichem Ausgang findet man oft Blutungen in der Lunge, blutigen Inhalt im Magen und den oberen Dünndarmschlingen.

Die Diagnose wird leicht aus dem charakteristischen Geruch zu stellen sein. Außerdem sind meist die äußeren Umstände so eindeutig, daß kein Zweifel bestehen wird.

Als erste Hilfeleistung sind die Betroffenen aus dem mit dem Gas erfüllten Raume herauszuschaffen, gegebenenfalls künstliche Atmung, Sauerstoffinhalation, Unterstützung des Kreislaufes durch Excitantien vorzunehmen. Bei Genuß von Benzin oder Benzol wird eine Magenspülung überflüssig sein, da bei dem niederen Siedepunkt der Stoffe diese schon gasförmig und resorbiert sein dürften.

Auch diese Kranken gehören nach Bekämpfung der bedrohlichsten Erscheinungen unbedingt ins Krankenhaus.

## Akute Äthylalkoholvergiftung.

Die akute Alkoholintoxikation ist die Vergiftung, die — wenigstens in ihren leichteren Stadien — allgemein in Gestalt des Rausches bekannt ist. Fälle von

Alkoholvergiftung, bei denen es notwendig ist, zu Wiederbelebungsmitteln zu greifen, sind sehr selten. Meist wird für die Behandlung einfaches Ausschlafen genügen.

Das Widerstandsvermögen gegen Alkohol ist sehr verschieden, nicht nur durch individuelle Unterschiede, sondern noch mehr durch die größere oder kleinere Gewöhnung infolge unserer Trinksitten bedingt.

Die Allgemeinwirkung des Alkohols besteht zunächst in einer Erhöhung der Pulsfrequenz, Erweiterung der Gefäße, Atemvertiefung und einer Neigung zu psychomotorischen Erregungszuständen und Koordinationsstörungen. In der Folge treten die narkotischen Eigenschaften mehr und mehr in den Vordergrund, Erbrechen, Lähmung, Herabsetzung der Sinnesempfindungen, Schlafsucht, tiefe Bewußtlosigkeit, Verminderung des Blutdruckes bei sehr raschem Puls.

Besonders gefährdet sind Kinder, je jünger umsomehr. Hier können schon sehr kleine Mengen Alkohols (100 *g* Branntwein) t ö d l i c h e Wirkung haben.

Der pathologische Rausch kann in diesem Zusammenhange übergangen werden.

Die Diagnose ist aus dem charakteristischen Geruch der Atmungsluft und des Erbrochenen leicht zu stellen.

Als Behandlung ist es notwendig, ein weiteres Aufnehmen des Giftes von der Magenschleimhaut ins Blut zu verhindern. Daher muß der Magen mit dem Magenschlauch entleert und gespült werden. (Warmes Wasser zur Spülung.) Leicht kommt es bei der Spülung zu schweren Kollapsen, so daß man bereit sein muß, mit Herzreizmitteln und künstlicher Atmung sofort einzugreifen. Energische Hautreize (Reiben u. s. w.) tun gute Dienste. Das G e g e n g i f t gegen Alkohol ist das Coffein. Kann der Kranke noch schlucken, so gebe man ihm löffelweise heißen schwarzen Kaffee. Vorsicht vor Verschlucken! Ist die Benommenheit so weit vorgeschritten, daß der Kranke nicht mehr schluckt, so ist ein Eingießen von Kaffee durch den Magenschlauch überflüssig, denn das Aufsaugevermögen des Magen-Darm-Kanals liegt dann auch darnieder. In diesem Falle greift man zur Einspritzung. Man denke auch an die Störung der Wärmeregulierung (s. Erfrierung) und sorge für Verminderung von Wärmeverlusten, eventuell für Wärmezufuhr (Wärmeflaschen, angewärmte Decken). Besteht Neigung zu Lungenödem, so mache man einen großen Aderlaß, gegebenenfalls spritze man Adrenalin und Lobelin ein.

Die Methylalkoholvergiftung unterscheidet sich in ihren schweren akuten Formen, wie sie uns hier nur interessieren, kaum von der Äthylalkoholvergiftung. Wegen der bedeutend langsameren Umwandlung im Körper, bei der nicht gleichgültige Abbauprodukte (Ameisensäure) gebildet werden, der langsameren Ausscheidung und der schweren Nachkrankheiten ist sie prognostisch weit ernster. Die Behandlung ist die gleiche wie bei der Äthylalkoholvergiftung. Eine besondere Besprechung dürfte sich erübrigen.

Im allgemeinen wird sie nicht in die Hände der mit Wiederbelebung und erster Hilfe betrauten Helfer kommen, da sie häufig mit heftigem Leibschneiden und ähnlichem beginnt und daneben Augenmuskelstörungen eine Rolle spielen, so daß die Vergifteten größtenteils mit der Diagnose Botulismus, Gastroenteritis u. s. w. in Krankenhäusern eingeliefert werden.

## Die akute Morphiumvergiftung.

Wenn in diesen Zeilen von der Morphiumvergiftung gesprochen wird, so verstehen wir darunter nicht nur die Vergiftung durch das Alkaloid Morphium, sondern ebenso die durch das Alkaloidgemisch Opium entstehende Erkrankung, die sich gewöhnlich von der Morphiumvergiftung kaum unterscheidet. Beschäftigen wird uns hier nur die akute Vergiftung, denn die chronische Schädigung durch Morphiummißbrauch führt nicht zu Erscheinungen, die Wiederbelebungsmaßregeln erfordern. Natürlich kann auch ein Morphinist durch seine Gewöhnungsgrenze überschreitende Dosis des Giftes akut erkranken. Bei der Behandlung des Betroffenen ist dann aber die vorausgegangene Gewöhnung, selbst wenn sie bekannt sein sollte, ohne Einfluß auf die zu treffenden Maßregeln.

Die vergiftende Dosis des Morphiums schwankt in großen Grenzen. Ganz besonders empfindlich gegen Morphium und seine Verwendung sind Säuglinge und Kleinkinder. Hier genügen schon winzige Mengen des Alkaloids (einige Milligramm), um schwer bedrohliche Erscheinungen herbeizuführen. Das ältere Kind verhält sich genau wie der Erwachsene, nur ist die Grenze der vergiftenden Menge proportional dem Alter und der Größe des Betroffenen. Die sicher giftige einmalige Gabe beim nicht gewöhnten Erwachsenen ist mit 0·05 *g* anzunehmen (*Cloetta*), doch können gelegentlich auch geringere Mengen zu Vergiftungserscheinungen führen. Durch Gewöhnung anderseits werden ohne akute Erscheinungen Mengen vertragen, die ein Vielfaches der giftigen darstellen.

Welche Zeit bis zum Eintritt der Vergiftung verstreicht, hängt von zahlreichen äußeren Umständen ab, in der Hauptsache von der Art der Anwendung. Bei Einspritzung größerer Mengen Morphium unter die Haut treten Vergiftungserscheinungen bereits nach 10 Minuten auf. Wird das Alkaloid durch den Mund zugeführt, so können Stunden vergehen, bis die Erkrankung ausgebildet ist, besonders wenn der Magen stark gefüllt ist.

Das Morphium tötet durch Lähmung des Atemcentrums. Die Vergiftung äußert sich also, nachdem zuerst Benommenheit, Verlangsamung der Herztätigkeit vorausgegangen sind, in einer Herabsetzung der Zahl der Atemzüge. Auf dem Höhepunkt der Vergiftung liegen die Kranken in tief bewußtlosem Zustand da, mitunter mit *Cheyne-Stokes*scher, oft aber mit völlig unregelmäßiger Atmung, so daß nach längeren Pausen ein tiefer schnarchender Atemzug stattfindet. Das Gesicht sieht infolge der Kohlensäureüberladung des Blutes blau aus, der Puls ist voll, langsam und kräftig. Erst wenn die Lähmung vom Atemcentrum auf die Kreislaufcentren übergreift oder wenn der Herzmuskel der dauernden Kohlensäureüberladung nicht mehr gewachsen ist, ändert sich der Puls, wird klein und rasch. Die Schmerzempfindung ist sehr stark herabgesetzt, es besteht Harn- und Stuhlverhaltung. Erbrechen tritt bei giftig wirkenden Mengen kaum auf, da das Brechcentrum bei diesen Gaben schnell gelähmt ist.

Die Vergiftung ist nicht allzu schwer festzustellen. Blausucht und starke Verlangsamung der Atmung, Enge der Pupillen, Harn- und Kotverhaltung, verlangsamte kräftige Herztätigkeit, starke Herabsetzung der Hautempfindlichkeit, auch wenn noch keine völlige Bewußtlosigkeit besteht. Diese Erscheinungen lassen eine andere Diagnose kaum zu.

Bei der Behandlung heißt es auch hier, das Gift möglichst rasch aus dem Körper herauszuschaffen. Unter allen Umständen muß eine Magenspülung vorgenommen werden, auch wenn das Mittel eingespritzt worden ist. Ein Teil des Morphiums wird stets aus dem Blut in den Magen ausgeschieden und kann später von diesem und dem Darm wieder aufgesaugt werden. Als Spülwasser benutze man eine schwache Kaliumpermanganatlösung, da hierdurch das Morphium zu einem unschädlichen Stoff oxydiert wird. Im Vordergrund steht die Bekämpfung der Atemlähmung. Ist die Atmung schwer gestört, so ist zur künstlichen Atmung zu greifen. Hier kann der Pulmotor gute Dienste leisten, da er mit großen Luftmengen die Lunge durchlüftet und eine wesentliche Herzwirkung der Beatmung noch nicht nötig ist. Daneben ist in diesem Falle die Anwendung von Lobelin anzuraten. Lobelin wirkt direkt auf das schwer geschädigte Atemcentrum und scheint gerade bei der Morphiumvergiftung seine besten Wirkungen zu entfalten. Der Laienhelfer greift zur Einspritzung unter die Haut, der Arzt spritzt direkt in die Venen, u. zw. 1—3 *mg*. Die Einspritzung muß gegebenenfalls nach einiger Zeit wiederholt werden. Die Wirkung von Atropin ist umstritten. Das Mittel ist neben Lobelin auch nicht mehr nötig. Herzmittel werden sich meist erübrigen. Die günstige Wirkung von Coffein und Campher beruht wohl auf ihren das Atemcentrum reizenden Eigenschaften. Günstiges wird dem Adrenalin nachgesagt. Durch Hautreize muß der Vergiftete immer wieder aus der Betäubung erweckt und wachgehalten werden.

Der Morphiumvergiftete bedarf auch nach Abwendung der ersten bedrohlichen Symptome dauernder Beobachtung, da eventuell schwere Rückfälle in den Zustand der Bewußtlosigkeit erfolgen. Zu beachten ist, daß gegebenenfalls bei Harnverhaltung zum Katheterismus der Blase gegriffen werden muß.

Die Wirkung vergiftender Dosen von Heroin (Diacetylmorfin), Dionin (Diäthylmorfin), Laudanon, Pantopon u. s. w. ist die gleiche wie die des Morphiums.

## Vergiftungen durch Schlafmittel.

Die Zahl der Schlafmittel ist zwar groß, jedoch ist das Bild der Vergiftung fast einheitlich. Aus dem Zustand des Kranken wird daher fast nie auf das vergiftende Mittel geschlossen werden können, es sei denn, daß es sich um stark riechende und diesen Geruch der Einatmungsluft mitteilende Mittel, wie Paraldehyd, Amylenhydrat, handelt. Auch hier beschäftigen uns nicht die schädlichen Folgen, die durch den dauernden Gebrauch der Mittel verursacht werden, sondern allein die akute Vergiftung, wie sie meist in selbstmörderischer Absicht zustande kommt. Oft wird es möglich sein, aus dem vorgefundenen Verpackungsmaterial auf Art und Menge des vergiftenden Mittels zu schließen. Andererseits ist gerade bei den Schlafmittelvergiftungen die Gefahr groß, daß sie mit Krankheitszuständen verwechselt werden, welche die Folge einer Selbstvergiftung des Körpers, z. B. bei chronischen Nierenkrankheiten, sind, oder durch Erkrankung des Gehirns hervorgerufen werden, z. B. durch eine Gehirngeschwulst oder Gehirnblutung.

Das Bild der Schlafmittelvergiftung bietet nichts besonders Eigenartiges. Der Kranke befindet sich im Zustand mehr oder weniger tiefer Bewußtlosigkeit bis zu schwerster Benommenheit. Die Atmung ist bald beschleunigt, bald ver-

langsamt, manchmal ähnelt sie dem Typus *Cheyne-Stokes,* in anderen Fällen ist sie völlig unregelmäßig. Im Anfang der Vergiftung ist der Puls meist kräftig und langsam, mit zunehmender Gefäßlähmung wird er rascher und schwach. Mit Schädigung von Atem- und Gefäßcentrum ändert sich gleichzeitig das Aussehen der Kranken. Durch den mehr oder minder starken Verlust der Spannung der Hautgefäße sehen die Kranken zuerst rot aus, oft macht das Gesicht einen gedunsenen Eindruck. Der Schwere der Vergiftung entsprechend nimmt das Gesicht langsam ein bläuliches Aussehen an. Die Pupillen sind verschieden weit. Nach *Cloetta* finden wir bei Vergiftungen mit Mitteln aus der Veronalgruppe in der Regel eine enge reaktionslose Pupille. Bei Vergiftung mit anderen Präparaten sind sie oft weit; meist wird eine mittelgroße Pupille vorhanden sein. Mit zunehmender Schwere der Vergiftung nimmt die Reaktion der Pupille auf Licht ab. Über das Verhalten der Blase und des Mastdarmes läßt sich Eindeutiges nicht sagen. Bald läßt der Kranke infolge der Lähmung seiner Schließmuskel unter sich, ein anderes Mal kommt es zu Verhaltung von Stuhl und Harn. Man wird daher im einzelnen Fall genau auf den Füllungszustand, besonders der Blase, zu achten haben.

Die Behandlung unterscheidet sich kaum von der der Morphiumvergiftung. Künstliche Atmung, gegebenenfalls mit Sauerstoffzufuhr, Einspritzung von Lobelin öfters wiederholt, gegebenenfalls direkt in die Cisterne am Hinterhauptsloch. Eine Magenspülung wird im allgemeinen immer gemacht werden müssen, wenn auch die Aussichten, größere Mengen des Giftes noch aus dem Magen zu entfernen, sehr gering sind. Bei der langen Zeit, die bis zum Eintritt der Vergiftung verstreicht, wird das Meiste schon von der Magenschleimhaut aufgesaugt sein. Im Gegensatz zum Morphium wird der größte Teil der Schlafmittel mit dem Harn ausgeschieden. Durch Anregung der Nierentätigkeit kann man also gegebenenfalls die Ausscheidung des Giftes aus dem Körper beschleunigen. Kann der Kranke noch schlucken, so gebe man ihm reichlich Flüssigkeiten zu trinken, am besten Kaffee oder Tee. Ist ein Einflößen von Flüssigkeiten nicht mehr möglich, so spritze man 0·5 Euphyllin oder ein Coffeinpräparat oder ähnliches ein. *Cloetta* empfiehlt die Eingießung von 500 $cm^3$ physiologischer Kochsalzlösung mit Zusatz von 5%igem Traubenzucker, 1 *mg* Adrenalin und 0·5 *g* Euphyllin in die Venen. Ob Herzmittel zu geben sind, wird sich nach dem jeweiligen Zustand der Kreislauforgane richten müssen. Gute Dienste leistet hier das Adrenalin.

## Störungen bei der Narkose.

Es ist hier nicht der Ort, alle Einzelheiten der Narkosentechnik zu beschreiben. Darüber lese man in den großen Handbüchern der Chirurgie bzw. in den Spezialwerken über die Narkose nach. Da dieses Kapitel für den Laien nicht in Frage kommt, so erübrigt es sich auch, auf die Einzelstadien der Narkose einzugehen, da sie jedem Arzt bekannt sein müssen, der Narkosen macht.

Störungen, die Wiederbelebungsmaßnahmen erfordern, können bei jeder Art der Narkose eintreten, sei es, daß man das Betäubungsmittel einatmen läßt oder in die Venen spritzt oder mittels Einlaufs dem Darm zuführt oder daß es sich um eine Schmerzbetäubung handelt, die nur bestimmte Teile des menschlichen Körpers

schmerzlos zu machen bestimmt ist, wie die Betäubung des Gefühls in der unteren Körperhälfte durch Einspritzung in den Wirbelkanal.

Im Vordergrund der allgemeinen Narkosemaßnahmen steht auch heute noch die Einatmungsnarkose mit Äther oder Chloroform. Wenn auch im Krankenhause das Chloroform durch den Äther mehr und mehr verdrängt wird, so wird es sich in der Hand des praktischen Arztes doch halten wegen seiner Vorzüge (schnelles Einschlafen, Einschränkung des Erregungsstadiums, Verwendung nur geringer Mengen des Mittels auch für länger dauernde Narkosen), trotz seiner weit größeren Gefährlichkeit gegenüber dem Äther. Für kurzdauernde Eingriffe wird viel das Chloräthyl angewendet. Die neuerdings eingeführten Acetylen- bzw. Narcylen-, Propylen-, Stickoxydul- u. s. w. Narkosen werden nur in großen Krankenanstalten vorgenommen.

Neben der Einatmungsnarkose spielen als Allgemeinnarkose die Einspritzung von Äther, Hedonal, Somnifen u. s. w. in die Venen nur eine untergeordnete Rolle. Der Morphium-Scopolamin-Dauerschlaf, der öfter zu Störungen der Atmung führt, unterscheidet sich nicht wesentlich von der akuten Morphiumvergiftung. Die Behandlung der Erscheinungen siehe dort.

Wir müssen bei den Narkosestörungen unterscheiden zwischen mechanisch bedingten und central schädigenden.

Die mechanisch bedingten entstehen durch die Verlegung der zuführenden Luftwege. Sie können in jedem Zeitpunkt der Narkose auftreten. Ihre Behandlung besteht im Freimachen der Luftwege, wie wir es oben geschildert haben.

Die Centralschädigungen entstehen dadurch, daß durch zu große Mengen des Narkoticums die Nervenzellen des Atemcentrums gelähmt werden und damit die Atmung aussetzt. Die erste Handlung ist die sofortige Entfernung des Narkoticums, d. h. die Maske wird von den Atemwegen des Betroffenen weggenommen. Zugleich hat die künstliche Atmung zu beginnen. Gegebenenfalls ist Lobelin einzuspritzen, wenn nötig zu wiederholten Malen. Daneben ist für Zuführung frischer Luft zu sorgen, Fenster und Türen sind also zu öffnen, damit auch das im Raum befindliche Betäubungsmittel entweichen kann. Auf die Herztätigkeit ist zu achten, das erlahmende Herz mit Reizmitteln zuerst von den Venen aus, bei ernsteren Zuständen durch Einspritzung ins Herz (Adrenalin, Coffein, Campher bzw. Hexeton, Kardiazol oder ähnliches) zu unterstützen. Hautreize müssen angewendet werden, es wird beim Nachlassen der Herztätigkeit mit *König-Mass*scher Massage, schließlich beim Herzstillstand, wenn die äußeren Verhältnisse es gestatten, mit direkter Herzmassage eingegriffen. Solange der Kreislauf noch besteht, gelingt es, durch energische künstliche Atmung größere Mengen des durch die Lungen zur Ausscheidung kommenden Narkoticums zu entfernen und damit die Stärke der Vergiftung in verhältnismäßig kurzer Zeit herabzusetzen, für das Atemcentrum also günstigere Verhältnisse zu schaffen. Weit ernster ist die Lage noch bei Mitteln, die nicht durch die Atmung wieder ausgeschieden werden, also Hedonal, Somnifen oder ähnlichen. Hier läßt sich das Gift auf künstlichem Wege nicht entfernen. Die Erfolge der Wiederbelebung werden daher bei eingetretener Störung des Atemcentrums geringer sein.

Viel gefürchtet und prognostisch weit ernster zu nehmen sind die primären Störungen der Herztätigkeit. Wir müssen hier unterscheiden den reflektorischen

Herzstillstand, der schon ganz im Beginn einer Narkose eintreten kann. Das Betäubungsmittel reizt anscheinend die sensiblen Endigungen des Nasen- und Kehlkopfnerven (Trigeminus, Laryngeus superior). Dieser Reiz wird nach dem Vaguscentrum weitergeleitet und so zur Ursache des Herzstillstandes. Die zweite Form des Herzstillstandes entwickelt sich in tiefer Narkose. Sie entsteht wahrscheinlich durch die gleichzeitige Wirkung des Narkoticums, meistens des Chloroforms, auf das Herz selbst und die centralen, nervösen Organe. Der Herzstillstand tritt oft plötzlich ohne Vorboten ein. Mit einemmal setzt der Puls aus und der Patient verfällt. Im Gegensatz zum primären Atemstillstand sieht das Gesicht der Kranken totenblaß aus. Die Atmung geht vielleicht noch kurze Zeit weiter, dann hört auch sie auf. Der Zustand ist äußerst bedrohlich. Es darf nicht lange Zeit mit Herzreizmitteln gesäumt werden. Sofort ist eine Adrenalineinspritzung ins Herz zu machen. Gleichzeitig hat künstliche Atmung zu beginnen. Führt die Einspritzung ins Herz zu keinem Erfolg, so ist baldigst zur direkten Herzmassage zu schreiten. Die intracisternöse Injektion bewirkt nach dem zurzeit vorliegenden Schrifttum keine Anregung der Herztätigkeit. So günstig sie sich also als centrales Anregungsmittel bei Atemstillstand durch Giftwirkung bewährt, so wenig wird man von ihr beim primären Herzstillstand erwarten können.

Schwere Störungen kommen auch bei den heute allerdings nicht mehr sehr häufig ausgeführten Einspritzungen in den Rückenmarkskanal vor. Sie ähneln dem Bilde der oben geschilderten Narkosestörungen, nur treten meist gleichzeitig Atem- und Herzlähmung auf. Die Prognose ist um so ernster, als es nicht möglich ist, das eingespritzte Betäubungsmittel wieder zu entfernen. Die Behandlung muß die gleiche sein, wie oben angeführt.

## Scheintod durch Erstickung.

Im weitesten Sinne muß man alle Todesarten, bei denen der Austausch der Gase zwischen den Geweben, also die innere Atmung verhindert wird, als bedingt durch Erstickung ansehen. Erstickungstod in dieser Auffassung ist daher auch der Tod an Verblutung und an Kohlenoxydgasvergiftung, da in beiden Fällen die Sauerstoffbindung des Blutes verhindert wird, ferner die Vergiftung durch Narkotica, die zu einer Lähmung des Atemcentrums und dadurch zum Aufhören der Atemvorgänge führt, ebenso Vergiftungen mit Curare, Strychnin und ähnlichem, die durch Lähmung oder Krampf der Atmungsmuskulatur wirken. Im engeren Sinne ist unter Erstickung nur der Tod bzw. Scheintod verstanden, der durch eine mechanische Behinderung des Zutritts der äußeren Luft zur Lunge zustande kommt, wie es bei Strangulation oder Verstopfung der Luftwege durch Fremdkörper und Ertrinken geschieht.

Die Erscheinungen des Erstickens sind im Tierversuch häufig studiert worden. Wird der Zutritt atmosphärischer Luft zu den Lungen abgesperrt, so ist damit die Aufnahme von Sauerstoff und die Abgabe von Kohlensäure aus dem Blute gehemmt. Es kommt schnell durch Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte zu einem Ansteigen der Wasserstoffionenkonzentration im Blut, die zunächst auf das Atemcentrum als Reiz wirkt. Dieser Reiz hat eine wesentliche Vertiefung der Atmung zur Folge. Unter Aufbietung der ganzen Atemmuskulatur folgen

schnell aufeinander tiefe stürmische Atembewegungen. Zunächst äußert sich die Veränderung der Atmung hauptsächlich in der Einatmungsperiode. Mit weit aufgerissenem Mund wird unter großem Kraftaufwand der Brustkorb stark erweitert. Bald, während das Bewußtsein erlischt und die Erstickungskrämpfe auftreten, kommt es dann zu ganz besonders verstärkten Ausatmungsbewegungen. Aber auch sie dauern nicht lange. Der Brustkorb verharrt einige Zeit in Ausatmungsstellung. Darauf erfolgt eine tiefe, krampfhafte Einatmungsbewegung und nun steht die Atmung mitunter minutenlang völlig still. Unmittelbar vor dem Ende kommen dann noch einige tiefe, kurze, schnappende, sich 5—10mal wiederholende Einatmungsbewegungen, wie wir sie häufig auch beim natürlichen Tod am Menschen beobachten können.

Unterbricht man die Luftzufuhr plötzlich, so tritt die Bewußtlosigkeit nach sehr kurzer Zeit — meistens innerhalb einer Minute — auf; gleichzeitig kommt es zu Krampfzuständen und Zuckungen, verbunden mit den obenerwähnten Ausatmungskrämpfen der zweiten Erstickungsphase.

Mit der Reizung des Atemcentrums im verlängerten Rückenmark infolge der Säureanreicherung des Blutes ist die Reizung anderer Centren verbunden. Es kommt durch Erregung des Gefäßnervencentrums zur Erhöhung des Blutdruckes, die aber in mäßigen Grenzen bleibt, weil durch Erregung der Vaguscentren gleichzeitig eine Verlangsamung der Herztätigkeit erfolgt. Mit zunehmender Lähmung des Herzens sinkt der Blutdruck ab und der Puls wird rascher und kleiner, bis er langsam erlischt. Die Herztätigkeit kann aber den Stillstand der Atmung, auch wenn der Puls äußerlich unfühlbar geworden ist, lange überdauern. Im Tierversuch sind Herzbewegungen über $^1/_2$ Stunde nach dem Atemstillstand beobachtet worden.

Bei allmählich verlaufender Erstickung, z. B. durch langsames Ansteigen der $CO_2$ verbunden mit gleichzeitiger $O_2$-Abnahme in der Außenluft, wie es sich in abgeschlossenen Räumen ereignen kann, z. B. in Bergwerken und gesunkenen Unterseebooten, verläuft der Erstickungstod unter einem anderen Bilde. Hier werden die Atembewegungen allmählich tiefer und schneller, langsam tritt, wie in einer Narkose, Bewußtlosigkeit ein. Ganz allmählich mit zunehmender Lähmung des Atemcentrums werden die Atembewegungen langsamer und flacher, bis sie zum Stillstand kommen. Die tiefen krampfhaften Atembewegungen kurz vor dem Tode fehlen meist.

Beim Erhängungstode bzw. -scheintode verliert der Verunglückte oder Selbstmörder fast augenblicklich das Bewußtsein, wie die beschriebenen Fälle von zufälligem Erhängen beweisen.

Dieser plötzliche Bewußtseinsverlust ist aus der sofortigen Unterbrechung der Blutzufuhr zum Gehirn zu erklären, die ihrerseits zwei Ursachen haben kann. Bei der typischen Erhängung, bei der die Schlinge in der Kinnhalsfurche, der Knoten im Nacken des Betroffenen liegt, werden sowohl die Halsschlagadern als auch die Halsvenen völlig abgeklemmt. Versuche haben ergeben, daß es unmöglich ist, diesen Verschluß selbst durch Druckhöhen, die den normalen Blutdruck beträchtlich übersteigen, zu sprengen. In einer großen Zahl der Fälle werden daneben auch die beiden Wirbelsäulenschlagadern an der Stelle, wo sie im Bogen zwischen erstem und zweitem Halswirbel und Hinterhauptknochen verlaufen, stark

zusammengedrückt, ja völlig verschlossen. Der Kreislauf des Gehirns ist jedenfalls immer so gestört, daß Bewußtlosigkeit die Folge ist. Es ist bekannt, daß die Verbindungen zwischen der an der Unterfläche des Gehirns verlaufenden Schlagader und den beiden inneren Halsschlagadern nicht ausreichen, um eine Ernährung des Gehirns allein durch das Blut der nach der Unterfläche des Gehirns ziehenden Wirbelsäulenschlagadern zu ermöglichen. Dazu kommt die mangelnde Abflußmöglichkeit des Blutes durch den Druck der Schlinge auf die Halsvenen. Aber selbst da, wo durch abweichende Lage von Schlinge und Knoten weder ein völliger Verschluß der Hals- noch der Wirbelsäulenschlagadern zustande kommt, tritt sofortige Bewußtlosigkeit ein. Sie beruht auf einem durch die Erhängung ausgeübten Vagusreiz, der einen Stillstand des Herzens hervorruft. Dies hat *Miloslavich* gelegentlich von Hinrichtungen durch den Strang direkt beobachten können. Der Herzstillstand bewirkt natürlich, auch wenn er — wie meist — nur vorübergehend ist, ein Aufhören der Blutzufuhr zum Gehirn und damit die Lähmung der Großhirnrinde. Früher erklärte man die Vagusreizung durch den Druck der Schlinge auf einen Seitenast des Vagus, den oberen Kehlkopfnerven. In einer großen Anzahl von Fällen aber wird der Kehlkopf gar nicht gedrückt. Es müßte daher die Vagusreizung ausbleiben. Dem ist aber nicht so. Diese Unstimmigkeit hat ihre Erklärung durch *Hering* gefunden, der nachwies, daß es durch Druck auf den Carotissinus (eine Erweiterung der Halsschlagader an ihrer Teilungsstelle) gelingt, eine sehr starke Reizung des Vagus bis zum Herzstillstand auszuüben. Dieser Reiz kann auch an anderen Stellen der Haupthalsschlagader ausgelöst werden. Es kann also zu einer Vagusreizung kommen, auch wenn der Nervenstamm nicht selbst gedrückt wird. Der Vagus verläuft bekanntlich in gemeinsamer Scheide mit der großen Halsschlagader und Vene.

Bei einer technisch richtig ausgeführten Erhängung spielt daher die Abschnürung der Luftzufuhr eine untergeordnete Rolle. Sie geschieht beim Erhängen in aufrechter Stellung meist auch nicht so, daß Kehlkopf oder Trachea zugeschnürt werden. Die in der Kinn-Hals-Furche liegende Schlinge drückt vielmehr den Zungengrund so nach oben, daß Rachen und Kehlkopf von ihm völlig verlegt werden (*Strassmann*). Versuche an Leichen haben dies direkt gezeigt. Bei anderen Erhängungsstellungen sowie bei der Erdrosselung und beim Erwürgen werden Kehlkopf und Luftröhre meist direkt zugepreßt, wobei Brüche der Knorpel beobachtet worden sind.

Gelegentlich können beim Erhängen Brüche und Verrenkungen der Wirbelsäule vorkommen, welche den Tod durch Schädigung des verlängerten Rückenmarkes hervorrufen. Dies tritt besonders dann ein, wenn der Körper aus einiger Höhe herunterfällt und dadurch der Strick stark angespannt wird. Das verlängerte Rückenmark kann aber auch ohne äußerlich bemerkbare Verletzung der Wirbelsäule so geschädigt werden, daß dies den Tod bedeutet.

Selten, mit Ausnahme von Kindsmordfällen, kommt es zu einer gänzlichen Verstopfung der Luftwege mit Fremdkörpern. Mitunter wird einmal durch Ausstopfen des Rachenraumes Selbstmord verübt. Bei Menschen, die an Bulbärparalyse erkrankt sind, bei Geisteskranken und Betrunkenen, mitunter auch bei Kindern, ereignet es sich, daß der Kehlkopf durch Speisen verlegt wird. Meist

sind es unzerkaute Fleischstücke (Schinken u. s. w.) oder erbrochene Speisen, gelegentlich künstliche Gebisse, die im Schlaf oder im Rausch in den Zugang zur Luftröhre geraten. Der Tod tritt entweder durch direkten Verschluß der Luftröhre oder durch die beim Eindringen scharfkantiger Gegenstände ententstehende akute Schwellung des Kehlkopfes ein (Erstickungstod). Oder endlich kann es durch Reizung der sensiblen Kehlkopfnerven (Nervus laryngeus superior) zu einer so mächtigen Erregung des Vaguscentrums kommen, daß Herzstillstand die Folge ist (Reflextod).

Der Tod durch Ertrinken ist im Hinblick auf die inneren Vorgänge nicht vom eben besprochenen Erstickungstod verschieden. Der Verschluß der Luftwege durch Flüssigkeit stellt die einzige Bedingung für den Eintritt des Ertrinkungstodes dar. Es ist nicht notwendig, daß der ganze Körper untergetaucht ist. Es sind Selbstmordfälle beschrieben, in denen sich Menschen durch Eintauchen des Kopfes in eine Waschschüssel ums Leben brachten. Berauschte ertrinken nicht selten so, daß sie mit Nase und Mund in eine flache Lache fallen und infolge der Alkoholvergiftung nicht mehr fähig sind, sich aus dieser Lage zu befreien. Das gleiche kann sich bei plötzlichem Eintreten von Bewußtlosigkeit (Ohnmacht, Schlaganfall) ereignen.

Der meist beim Sprung oder Sturz in kaltes Wasser einsetzende Atemstillstand ist nicht als zweckmäßige, instinktive Schutzmaßnahme aufzufassen, sondern durch den Kältereiz des Wassers auf die sensiblen Hautnerven verursacht, welche diesen Reiz nach dem verlängerten Mark weiterleiten. Er entsteht also reflexmäßig. Der Atemstillstand dauert, von Ausnahmen abgesehen, nur so lange, bis die ansteigende Säurekonzentration im Blut zur Reizung des Atemcentrums führt. Sobald die Säuerung hoch genug ist, folgt ein tiefer Atemzug, wodurch natürlich Wasser in Luftröhre und Lunge angesaugt wird. Da anfangs noch die Reflexe erhalten sind, beobachtet man zuerst nicht nur jene tiefen stürmischen Einatmungsbewegungen wie sonst beim Erstickungstod, sondern die angestrengten kurzen Einatmungen sind von sofortigen energischen Ausatmungsbewegungen gefolgt als Ausdruck für den Reiz des in den Kehlkopf eindringenden Wassers. Im Tierversuch fallen diese Ausatmungen durch den Austritt von Schaum (Gemisch der Lungenluft mit Wasser) deutlich ins Auge. Genau wie beim sonstigen Erstickungstode tritt bald Bewußtlosigkeit mit Krämpfen ein. Nach kurzem Atemstillstand folgen tiefe schnappende Einatmungen mit Zusammenkrümmen des Körpers, die nach *Hofmann* das bevorstehende Ende anzeigen. Auch beim Ertrinken schlägt das Herz nach dem endgültigen Atemstillstand noch weiter. Bis zu diesem Zeitpunkt vergehen etwa 4—5 Minuten. Selbstverständlich wird der Eintritt von Bewußtlosigkeit und Atemstillstand mehr oder minder hinausgezögert, wenn der Betroffene durch Schwimmbewegungen oder ähnliches mit Mund und Nase gelegentlich über die Wasseroberfläche gelangt und von Zeit zu Zeit sich dadurch Luftsauerstoff zuführen kann.

Einige Fragen beim Ertrinken aber müssen uns noch besonders beschäftigen: Wieviel Flüssigkeit dringt in den Körper ein; wann und in welche Organe? In Laienkreisen scheint man sich darüber völlig verkehrte Vorstellungen zu machen; anders sind jedenfalls die merkwürdigen Bestimmungen über die bei der Wiederbelebung Ertrunkener zu treffenden Maßnahmen nicht verständlich.

Die Frage, wann und wieviel Flüssigkeit in die Lunge eindringt, war lange strittig. Dünnflüssige Stoffe werden schneller und mehr als dickflüssige, warme schneller als kalte eingeatmet. Versuche von *Paltauf, Wachholz* und *Horaskiewicz* zeigen, daß Flüssigkeit in die Lungen eindringt, sobald die Reflexerregbarkeit des Kehlkopfes nachläßt, also schon bevor völlige Bewußtlosigkeit eingetreten ist, meist während und infolge der stürmischen reflektorischen Atembewegungen. *Revenstorff* findet bei Tierversuchen röntgenologisch, daß die Ertrinkungsflüssigkeit erst im Zustande der Bewußtlosigkeit eingeatmet wird. Ausnahmen kann er nur bei ganz jungen Tieren konstatieren. Die eindringende Flüssigkeit wird aber, solange das Leben noch nicht erloschen ist, vom Lungengewebe aufgesaugt und geht ins Blut über, wie dies durch Bestimmungen des specifischen Gewichtes des Blutes nachgewiesen wurde (*Lochte* und *Danzinger, Carrara* u. a.). Die Ertrinkungsflüssigkeit dringt, wenn sie nicht sehr zähflüssig ist, in die Lungenbläschen ein. Nur hierdurch — also infolge der gewaltigen Größe der aufsaugenden Lungenoberfläche — ist die schnelle Aufnahme des Wassers ins Blut möglich. Erst wenn mit den letzten Atemzügen noch Wasser in die Lungen eindringt, wird es infolge des Erlöschens der Lebensvorgänge nicht mehr aufgesaugt und überschwemmt die Lunge.

So liegen die Verhältnisse beim Ertrinken in Süßwasser, dessen osmotischer Druck (specifisches Gewicht) dem des Blutes nahesteht. Gelangt dagegen Wasser mit höherem Salzgehalt als dem des Blutes in die Lungenbläschen, wie z. B. beim Ertrinken im Meer, so wird aus dem Blut heraus so lange Flüssigkeit an die Lunge abgegeben, bis dort der osmotische Druck wieder gleich geworden ist. Es kommt also nicht zur Aufsaugung des Meerwassers aus den Lungen ins Blut. Gelangt Wasser, wie es ja beim Ertrinken stets der Fall ist, in den Rachenraum, so werden, solange die Reflexe erhalten sind, Schluckbewegungen ausgelöst, wodurch Wasser in den Magen dringt. Diese Wassermengen sind jedoch nur sehr gering. Eine Menge von 400 $cm^3$, die sich bei der Sektion eines Ertrunkenen im Magen findet, ist nach *Haberda* schon auffallend hoch.

Von den Fällen des Ertrinkens sind streng zu unterscheiden jene, bei denen ein Schwimmer plötzlich bewußtlos untersinkt. Hier handelt es sich nicht um ein Ertrinken, sondern der Körper erliegt einer anderen Schädigung, die noch nicht völlig geklärt erscheint. Voraussichtlich handelt es sich um eine Wirkung der Abkühlung.

Bei allen Fällen von Erstickung spielt sich die Wiederbelebung in ihrer klassischen Form ab. Kein Gift irgendwelcher Art ist in den Körper eingeführt. Der Tod erfolgt durch die Unmöglichkeit, Sauerstoff zuführen und Kohlensäure ausscheiden zu können, was zunächst die Lähmung der centralen Organe, dann erst den Stillstand des auch ohne centrale Steuerung lebensfähigen Herzens zur Folge hat. Es genügt also die Wiederherstellung der normalen Verhältnisse, d. h. Freimachen der Luftwege sowie Durchlüftung der Lunge, und das Leben könnte neu beginnen. Trotzdem aber sind die Erfolge meist nicht dieser Erwartung entsprechend. Die Ursache dafür ist in der Länge der Zeit zu suchen, die meist vergeht, ehe der Verunglückte gefunden wird.

Zuerst gilt es, die Luftwege freizumachen, was in manchen Erstickungsfällen nicht einfach sein wird. Der umschnürende Strick ist zu entfernen. Erhängte

werden im allgemeinen abgeschnitten werden müssen. Zu beachten ist dabei, daß man den völlig schlaffen Körper nicht auf den Boden aufschlagen läßt, sondern ihn auffängt. Im anderen Falle können schwere Verletzungen — Schädel- und Wirbelsäulenbrüche, Zerreißungen der inneren Organe — die Folge sein und sekundär die Wiederbelebung unmöglich machen. Bei Erstickung durch Eindringen eines Fremdkörpers in die Luftwege werden die Bemühungen des Laien zu seiner Entfernung meist ergebnislos verlaufen. Nur selten wird es gelingen, mit einem in die Mund- und Rachenhöhle eingeführten Finger oder geeigneten Instrument den Fremdkörper aus dem Kehlkopf zu entfernen. Der herbeieilende Arzt sollte sich auf einen solchen meist nutzlosen, immer aber zeitraubenden Versuch gar nicht einlassen, sondern sofort zum Luftröhrenschnitt greifen. Die Technik dieses Eingriffes steht in jedem Lehrbuch der Chirurgie. Daß bei höchster Eile die Regeln der Asepsis außer acht gelassen werden müssen, daß vielleicht ein Taschenmesser das allein vorhandene Operationsinstrument spielen muß, wird nicht zu ändern sein. Die Ersparnis jeglichen Zeitverlustes bei der Wiederbelebung ist aber so ungeheuer wichtig, daß solche Nachteile in Kauf genommen werden müssen. Ist keine Luftröhrenkanüle vorhanden, so muß behelfsmäßig die Luftröhrenwunde offen gehalten werden durch Einführen eines Gummischlauches oder durch Aufsperren mittels einer Klemme. Auch wenn es sich um erwürgte, erdrosselte oder erhängte Personen handelt, wird das Freimachen der Luftwege nicht ohneweiters mit den üblichen Methoden zu erreichen sein, da hier oft der Kehlkopf schwer zerstört ist. Die Intubation kann gute Dienste leisten, ist aber leider nur in der Hand des Geübten von Wert. Auch hier ist der Luftröhrenschnitt das schnellste Hilfsmittel.

Bei Ertrunkenen spielt in den Vorschriften zur Wiederbelebung das Entfernen des Wassers eine große Rolle. Daß Mund- und Rachenhöhle von eingedrungenem Schlamme, Sand u. s. w. gereinigt werden müssen, ist eine Selbstverständlichkeit. Niemand kann aber doch glauben, aus den feinen Luftröhrenästen oder gar aus den Lungenbläschen das Wasser durch die in den Vorschriften angeführten Methoden herausbringen zu können, denn diese Räume stellen größtenteils capillare oder fast capillare Räume dar, aus denen sich durch so grobe Methoden die eingedrungene Flüssigkeit nicht entfernen läßt. Oder was soll gar der Versuch nützen, das völlig harmlose, daneben meist nur in unbeträchtlicher Menge eingedrungene Wasser aus dem Magen herauszubringen? Unnötige Vergeudung kostbarster Zeit, die man besser verwenden sollte! Nach dem üblichen Freimachen der Luftwege sofortiger Beginn mit künstlicher Atmung, wenn möglich unter $O_2$-Zusatz! Daneben energische Anwendung von Haut- und Schleimhautreizen, Entfernung der nassen Kleidung (Herunterschneiden, nicht ausziehen!), Erwärmung des Körpers, besonders bei Ertrunkenen. Dem Arzt seien außerdem Einspritzungen in Herz und Cisterne empfohlen.

Alle solche Verunglückten gehören, wenn der Wiederbelebungsversuch Erfolg hatte, ins Krankenhaus. Schwere Gehirnstörungen (Erweichungsherde) als Folge der zeitweisen Blutarmut des Gehirns, schwere Lungenerkrankungen können als Spätkrankheiten noch auftreten, so daß genaue Beobachtung noch für längere Zeit notwendig ist.

## Das Rettungsgerät.

Für Organisationen, wie Feuerwehren, Sanitätskolonnen, Rettungsstationen, für öffentliche Einrichtungen und Betriebe, wie Badeanstalten, Bergwerks- und Fabrikanlagen, in deren Betrieb die Notwendigkeit, Wiederbelebungsmaßnahmen ausführen zu müssen, häufig vorkommt, empfiehlt es sich, eine Zusammenstellung der Apparate und Instrumente anzugeben, die unter anderen vorhanden sein müßten.

Über allen Instrumenten und Apparaten darf nie vergessen werden, daß das wichtigste Hilfsmittel die Hand des Helfers ist. Die künstliche Beatmung in Form einer Verbindung der *Silvester*schen mit der *Howard*-Beatmung leistet sehr Gutes. Daher darf die Ausbildung der Helfer in Beatmung von Hand nicht zu gunsten einer Beatmung mittels Apparate vernachlässigt werden.

Soll ein Gerät für die Wiederbelebung beschafft werden, so empfehlen wir das Inhabadgerät, das leicht anzulegen und zu bedienen ist.

Ferner ist es notwendig, eine, besser mehrere Sauerstoffbomben mit Druckreduzierventil und anschließendem Druckschlauch vorrätig zu halten. Eine Gesichtsmaske, die an den Druckschlauch angeschraubt werden kann, ist nicht unbedingt erforderlich. Man kann den Schlauch direkt tief in die Mundhöhle einführen.

Zum Freimachen der Luftwege benötigt man einen Kiefersperrer, eine Zungenzange, eventuell Sicherheitsnadeln (*Koch*). Erwünscht wäre ein Besteck für den Luftröhrenschnitt, wie es in verschiedener Zusammenstellung in den Instrumentenfabriken vorrätig ist. Zum Reinigen von Rachen- und Mundhöhle sind Stieltupfer am geeignetsten. Notwendig sind in einem Besteck angeordnet zwei Spritzen, eine von 2 $cm^3$, eine von 10 $cm^3$ Faßvermögen, dazu eine Anzahl Kanülen, kleinere für subcutane, größere starke für intrakardiale, lange feine (*Braun*sche Anästhesie) Kanülen für intracisternöse Injektion. Spritzen und Kanülen müssen stets steril sein, also in einem der von der Industrie hergestellten Behälter in Alkohol aufbewahrt werden. In Ampullen müssen vorrätig sein: Lobelin, Adrenalin, Coffein, Strychnin, Strophantin, Kardiazol. Ihre Anwendung ist oben geschildert worden. Als Desinfektionsmittel für die Haut kann der Alkohol des Spritzengefäßes benutzt werden, sonst halte man eine kleine Flasche mit Jodtinktur vorrätig.

Zur Ausübung der Hautreize muß man Frottierhandtücher, Wurzelbürsten, Luffaschwämme oder ähnliches vorrätig haben.

Für die Erwärmung des Körpers sind Decken notwendig. Für das Entfernen von Kleidungsstücken, Stricken u. s. w. halte man eine kräftige (Verbands-) Schere bereit.

Die Feuerwehr u. s. w. wird öfter zu Hilfe gerufen werden, wenn es sich um eine Vergiftung handelt, bei der eine Magenspülung ausgeführt werden muß. Es wird daher im Rettungsgerät ein Magenschlauch mit Spültrichter und Gummischlauch vorteilhaft sein. Das eventuell bei der Magenspülung notwendige Kaliumpermanganat kann in kleiner Menge in dem Vorratsgefäß, in dem die Arzneimittel zur Einspritzung aufbewahrt werden, seinen Platz finden.

Wird ein Arzt zu einem Unglücksfall gerufen, so sage man — besonders wenn man nicht das nötige Material im Rettungsgerät zur Hand hat — möglichst genauen Bescheid, damit er sich sofort mit den notwendigen Mitteln aus seinem Instrumentarium versehen kann und nicht durch Hin- und Herschicken Zeit versäumt wird.

Eine sehr dankenswerte Anregung gibt *Henderson*. Er schlägt vor, an jedem Apparate für Wiederbelebungszwecke folgende Aufschrift anzubringen:

Wenn die spontane Atmung aufgehört hat und dieser Apparat nicht bereits am Unfallsort ist, beginne sofort, ohne einen Augenblick zu verlieren, künstliche Atmung von Hand und fahre damit fort, bis der Apparat gebracht wird. Sonst wird das Leben erloschen sein, bevor Du Deine Wiederbelebungsversuche beginnst. Niemals darf der Kranke zu einem Apparat hingebracht werden, es sei denn, er müsse von einem Orte forttransportiert werden, der mit giftigen Gasen gefüllt ist. Sonst ist der Kranke tot, bevor er zum Apparat gelangt ist.

## Merkblatt I.

Bei Rettung aus **Giftgasen** und Rauch:

Schütze Dich selbst vor der Vergiftung, sonst bist Du und der Verunglückte verloren! Entferne den Kranken aus der Giftatmosphäre und beginne so schnell wie möglich mit den Wiederbelebungsmaßregeln.

Bei Rettung aus dem **elektrischen Stromkreis:**

Schütze Dich selbst vor E l e k t r i s i e r u n g!

Mußt Du den Verunglückten von der Leitung abreißen, so umwickle Deine Hände mit dicken, t r o c k e n e n Kleidungsstücken. Besser ist die Ausschaltung des Stromes. Denke aber daran, daß bei plötzlichem Ausschalten der Kranke hinfällt und sich beim Fall aus großer Höhe tödlichen Schaden tun kann.

Bei Rettung **Ertrunkener:**

Springe einem Ertrinkenden nur dann nach, wenn Du selbst sicher schwimmen kannst!

Beginne mit Wiederbelebungsmaßregeln, sobald der Atem oder Puls gestört erscheinen. Denke daran, daß jede Sekunde kostbar ist. Verliere daher keine Zeit mit nutzlosen Maßregeln, wie z. B. dem Versuch, Ertrunkenen das in Lunge und Magen eingedrungene Wasser entfernen zu wollen. Die Hauptsache ist die Aufrechterhaltung von Atmung und Herztätigkeit bzw. bei ihrem Stillstand der Wiederbeginn dieser Körperfunktionen.

D a h e r k ü n s t l i c h e A t m u n g!

**Der beste Apparat ist die Hand des Helfers.**

Versäume unter keinen Umständen Zeit mit Heranholen von Wiederbelebungs- und $O_2$-Apparaten. Die beste Methode der künstlichen Atmung ist die nach *Silvester*. Denke daran, daß die künstliche Atmung nichts nützt, wenn die Luft

nicht in die Lungen eindringen kann. Sorge daher für die Freiheit der Luftwege! Lasse sofort einen Arzt holen. Durch Einspritzung von Arzneimitteln in Venen und Herz läßt sich mancher noch retten, der sonst verloren wäre. Künstliche Atmung wirkt auf Lungen, Herz und Gehirn! Unterstütze die Wirkung auf das Herz durch Herzmassage, auf das Gehirn durch Haut- und Schleimhautreize. Wenn Lobelin und Spritze zur Hand ist, so spritze es unter die Haut. Du kannst damit niemals schaden. Ebenso ist Sauerstoffzufuhr vorteilhaft und erwünscht. Denke daran, daß das Leben erlischt, wenn der Körper sich über eine gewisse Grenze abkühlt. Entferne nasse Kleidungsstücke, hülle die Verunglückten in Decken. Erwärme sie mit Wärmeflaschen. Aber allen Maßregeln voraus greife zur künstlichen Atmung und Herzmassage, wenn die Atmung beeinträchtigt ist. Du mußt unbedingt die Wiederbelebungsmaßregeln fortsetzen, bis die sekundären Todesmerkmale — Totenstarre, Totenflecke — auftreten.

## Merkblatt II.

### Ausführung einer Wiederbelebung.

Sorge für das Freisein der Luftwege.

Mund öffnen. Von Schlamm, Kautabak, künstlichem Gebiß befreien. Zunge hervorziehen und befestigen, verbunden mit einigen kräftigen Zügen an der Zunge (*Laborde*). Kopf tief in den Nacken lagern. Beengende Bekleidungsstücke entfernen (Kragen u. s. w.).

Dann schnell mit künstlicher Atmung beginnen.

Zur besten Art der künstlichen Atmung, der *Silvester*schen, gehört Übung. Der Ungeübte greife daher lieber zur leichter auszuführenden Methode von *Howard*.

### Ausführung der *Howard*schen Methode.

Der Verunglückte liegt auf dem Rücken. Lege ein Kissen oder eine zusammengerollte Decke oder ein zusammengelegtes Kleidungsstück in den Rücken des Verunglückten in die Gegend der unteren Rippen, so daß der untere Brustkorbteil herausgehoben wird.

Lege die Arme des Verunglückten neben seinen Kopf und lasse sie dort festhalten oder sorge auf andere Weise für ihre Befestigung an diesem Ort.

Kniee Dich über den Bauch des Verunglückten, so daß Dein Gesicht dem seinen zugewandt ist, lege Deine Hände auf den unteren Teil des Brustkorbs, die Fingerspitzen an der Flanke, den Daumenballen auf der Vorderfläche des Körpers. Dann drücke, so stark Du kannst, auf den Brustkorb, indem Du Dich schnell gleichzeitig nach vorn beugst. Verharre einige Sekunden in dieser Stellung. Richte Dich dann schnell wieder zur senkrechten Haltung auf und lasse mit dem Druck auf den Brustkorb nach. Entferne Deine Hände aber nicht vom Brustkorb. Wiederhole diese Bewegung 12—16mal in einer Minute.

### Ausführung der Methode von *Silvester* mit **einem** Helfer.

Der Verunglückte liegt auf dem Rücken. Lege ein Kissen, eine zusammengerollte Decke oder ein zusammengelegtes Kleidungsstück unter die Schultern

des Verunglückten, so daß seine Schultern mit der Oberkante der Rolle abschneiden. Beuge den Kopf des Verunglückten tief in den Nacken und drehe ihn seitwärts, nachdem Du den Mund gereinigt und die Zunge vorgezogen und befestigt hast. Kniee am Kopf des Verunglückten hin. Umfasse mit den Händen die Ellenbogen des Scheintoten, so daß Deine Handfläche und die Finger auf der Beugeseite, Dein Daumen auf der Streckseite des Ellbogengelenkes zu ruhen kommt. Führe die Arme des Verunglückten nach seitwärts und oben, bis sie neben Dir liegen und mit den Ellbogen die Erde berühren. Du mußt dabei eine leichte Kreisbewegung Deiner Hände beschreiben, ohne daß diese den Ellbogen jemals loslassen. Dann führe die Arme des Verunglückten zurück, so daß die Oberarme den seitlichen und oberen Teilen des Brustkorbes anliegen und die Unterarme sich über dem unteren Brustkorb und oberen Bauch kreuzen. Drücke dabei mit aller Kraft, indem Du Dich energisch nach vorn beugst, auf den Brustkorb des Verunglückten. Dann führst Du langsam die Arme in die Einatmungsstellung zurück. Wiederhole diese Bewegungen hin und zurück 10—12mal in der Minute.

### Ausführung der Methode von *Silvester* mit **zwei** Helfern.

Der Verunglückte liegt auf dem Rücken. Ein Kissen oder ähnliches liegt unter seinen Schultern. Der Kopf des Scheintoten wird in den Nacken gebeugt. An jeder Seite des Verunglückten kniet ein Helfer, u. zw. am Kopfende. Jeder Helfer bedient einen Arm des Kranken. Ein Helfer übernimmt das Kommando.

Die eine Hand des Helfers umgreift den Unterarm, die andere den Oberarm des Verunglückten. Auf Kommando werden beide Arme gleichzeitig langsam über den Kopf des Verunglückten geführt, bis die Ellenbogen den Boden berühren (Einatmung). Darauf werden beide Arme zurückgeführt, so daß die Oberarme den oberen und seitlichen Teilen des Brustkorbes anliegen, die Unterarme sich über dem unteren Brustkorbteil kreuzen. Von beiden Helfern wird ein energischer Druck auf den Brustkorb ausgeübt (Ausatmung). Die Bewegungen müssen so energisch ausgeführt werden, daß der Scheintote von einem Dritten an den Beinen festgehalten werden muß, damit er bei der Ausführung der Einatmungsbewegung nicht fortgezogen wird.

Die Ein- und Ausatmungsbewegungen müssen 10—12mal in einer Minute wiederholt werden.

### Ausführung der kombinierten *Silvester-Howard*schen Methode.

Der Verunglückte liegt auf dem Rücken. Er wird, wenn möglich, auf einen Tisch gelegt, so daß die Schultern mit einer Tischkante abschneiden, der Kopf also über dieser Kante herabhängt. Sonst Lagerung auf der Erde wie bei *Silvester*.

Ein Helfer kniet über dem Verunglückten und führt die *Howard*sche Methode aus (s. dort). Zwei Helfer stehen rechts und links vom Verunglückten und führen die *Silvester*sche Methode aus (s. dort).

Die Bewegungen müssen exakt gleichzeitig ausgeführt werden. Der Brustkorbdruck nach *Silvester* wird nur mit den Oberarmen des Verunglückten gegen

die seitlichen Brustteile ausgeführt. Gleichzeitig drückt der kniende Helfer nach der *Howard*schen Methode auf den unteren Brustkorbteil vorn und seitlich.

Bei der Einatmung führen die beiden *Silvester*-Helfer die Arme in die Einatmungsstellung, der *Howard*-Helfer geht in die senkrechte Haltung zurück.

Ein vierter Helfer muß die Beine festhalten, damit der Verunglückte nicht vom Tisch gezogen wird.

### Herzmassage.

Die künstliche Atmung als solche hat schon einen gewissen Wert als Herzmassage. Unterstützt wird die Einwirkung auf das Herz durch kräftiges, schnelles Beklopfen der Herzgegend mit der Faust. Ausführung nur möglich bei der *Howard*schen und der *Silvester*-Methode mit einem Helfer.

---

Die *Silvester*sche Methode kann nur ausgeführt werden, wenn Arme und Schultergürtel nicht verletzt sind, die *Howard*sche nur, wenn keine Rippenverletzungen vorhanden sind. Im letzten Falle muß die *Silvester*sche Methode ohne Druck gegen den Brustkorb in der Ausatmungsperiode ausgeführt werden.

### Einspritzungen von Arzneimitteln.

Für den Laien erlaubt nur Lobelin.

Notwendig: Spritze, Nadel. Alkohol oder Äther oder Jodtinktur, Watte, Tupfer oder ähnliches. Lobelinlösung in Ampullen. Lobelin hat Zweck nur bei Störungen der Atmung, nicht bei Störungen des Herzens.

### Anwendung.

Ampullenspitze abbrechen oder abfeilen. Lobelinlösung in Spritze saugen, Hautstelle an Arm, Bein oder Brust mit Äther, Alkohol oder Jodtinktur desinfizieren, Hautfalte hochheben, an der Basis einstechen, Lösung einspritzen. Nadel herausziehen, Einstichstelle desinfizieren, mit Pflaster oder Wattebausch vor Schmutz schützen.

### Haut- und Schleimhautreize.

Im Anfang bei Freimachen der Luftwege Zungenzüge. Während der künstlichen Atmung und Herzmassage Haut des ganzen Körpers mit Bürste, rauhem Tuch oder ähnlichem kräftig reiben, besonders Fußsohlen. Bei noch vorhandener, wenn auch leiser Atmung Essigäther, englisches Riechsalz, Salmiakgeist vor die Nase halten, Pfeffer einblasen. Spiritus oder Äther (tropfenweise) in den Augenbindehautsack gießen.

### Abkühlung verhüten.

Nach Wiedereinsetzen der Atmung nasse Bekleidungsstücke entfernen. Mit Wärmeflaschen erwärmen, in trockene Decken hüllen. Aus kalter, nasser Außenluft in geschütztes Zimmer oder ähnliches bringen.

Nur bei Hitzschlag und Sonnenstich.

Abkühlung begünstigen. Verunglückten in den Schatten bringen, mit kaltem Wasser übergießen.

---

Flüssigkeiten dürfen dem Verunglückten erst dann eingeflößt werden, wenn Schlucken möglich. Niemals Alkohol, sondern Kaffee oder Tee.

**Literatur:** *Adolph,* Am. j. of phys. **1924,** LXVII, S. 573. — *Amreich,* Wr. kl. Woch. **1922,** 35. Jahrg., Nr. 3. — *Arabian,* Contributions à l'étude du massage du coeur dans la mort par le chloroforme. Thèse de Genève **1903.** — *Arnaud,* A. de phys. **1891;** zit. nach v. *Cackovic.* — *Aron,* Berl. kl. Woch. **1915,** Nr. 6. — *Batelli,* Journal de phys. et de path. générale **1900.** — *Bayer,* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. II. Berlin **1924.** — *Behrens* u. *Pulewka,* Kl. Woch. **1924,** 3. Jahrg., S. 1677. — *Belitzki,* Neur. Zbl. **1900,** S. 8—34; zit. nach *Försterling.* — *Berger,* Mon. f. Psych. u. Neur. **1913,** H. 2. — *Bethe,* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. II. Berlin **1924.** — *Blaschke,* Zbl. f. Chir. **1924,** LI, S. 2588. — *Blau,* D. med. Woch. **1921,** Nr. 30. — *Boehm,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1878,** VIII, S. 68; Mitt. a. d. Gr. **1923,** XXVII, H. 3, S. 741. — *Boruttau,* D. med. Woch. **1918,** Nr. 31. — *Breslauer-Schück,* Zbl. f. Chir. **1923,** S. 741. — *Brosch,* D. militärärztl. Zt. **1918,** Nr. 38. — *Brünings,* Med. Kl. **1921,** Nr. 21, S. 641. — *Bruns,* 3. Internat. Rettungskongreß **1926.** Amsterdam; D. med. Woch. **1927;** Kl. Woch. **1927.** — *Bruns* u. *Rhesa,* Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. **1922,** L, S. 6. — *Bruns* u. *Schmidt,* Med. Kl. **1921,** Nr. 38. — *Burton-Opitz,* Am. j. of phys. **1922,** LXI, Nr. 3. — *v. Cackovic,* A. f. kl. Chir. **1909,** LXXXVIII. — *Carrara,* Viert. f. ger. Med. **1902,** XXIV, S. 236. — *Catiano,* A. f. kl. Chir. **1882,** XXVIII, S. 278. — *Cloetta,* Die Vergiftung durch Alkaloide und andere Pflanzenstoffe. Bergmann-Staehelin, Handbuch der inneren Medizin. IV, 2, S. 1703. Berlin **1927.** — *Cloiwer,* Med. Kl. **1917,** Nr. 30. — *Cohn,* M. med. Woch. **1923,** S. 1385. — *Colvin L. V.,* Am. heart journ. **1928,** III, Nr. 4, S. 484. — *Combemales,* Cpt. rend. des séances d. l. soc. de biol. **1924,** XC, Nr. 18. — *Curtes* and *Wright,* Lancet **1926,** CCXI, Nr. 25. — *Cyon,* Cpt. r. soc. biol. **1900.** — *Denecke* u. *Adam,* Zt. f. exp. Path. **1906,** II. — *Djelizin,* Zbl. f. Chir. **1893,** S. 1841. — *Dörner,* Med. Kl. **1917,** Nr. 24. — *Dreser,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1890,** XXVI. — *Drinker Cecil,* J. of industrial hygien. **1923,** V, Nr. 5; **1925,** VII, Nr. 12, S. 539; **1928,** X, Nr. 1, S. 7. — *Drinker* and *Cannon,* Journ. of industr. hygien. **1923,** IV, Nr. 2, S. 463. — *Drinker Cecil, Drinker Catherine, Shaw* and *Redfield,* J. of industrial hygien. **1923,** V, Nr. 4. — *Drozynski,* Med. Kl. **1912,** Nr. 35/36. — *Drücker,* Ein Beitrag zur Frage der Anwendung der direkten Herzmassage bei Herzsynkope in der Narkose. Diss. Freiburg **1912.** — *Dusser de Barenne,* Arch. Néerlandais de Physiol. de l'homme et des animaux. IX, Nr. 1, S. 134. — *Eckstein, Rominger* u. *Wieland,* Zt. f. Kinderhlk. XXVIII, H. 2—4. — *Eisenmenger,* Zt. f. diät. phys. Th. **1911,** XV; Wr. med. Woch. **1922,** 72. Jahrg., Nr. 32; **1924,** Nr. 14—16. — *Eysselsteijn,* Neederlandsch tydschrift for geneeskunde **1908,** II, Nr. 44; Die Methoden der künstlichen Atmung. Berlin **1922.** — *Felix,* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. II. — *Fessler,* D. med. Woch. **1917,** Nr. 49. — *Fisher,* Br. med. j. **1920,** S. 693; ref. Zbl. f. Chir. **1921.** — *Fontes* et *Thivolle,* Cpt. r. de biol. **1925,** XCIII, Nr. 23. — *Försterling,* Viert. f. ger. Med. **1913,** 4. Folge, XLVI. — *Frenzel,* M. med. Woch. **1921,** Nr. 13, S. 730. — *Fries,* D. med. Woch. **1912,** Nr. 19. — *Gallet,* zit. nach *d'Halluin;* J. de chirurg. et annales de la soc. belge de chirurg. **1902,** Nr. 11. — *Gärtner,* Wr. kl. Woch. **1902,** S. 696. — *Gehlin,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1928,** CXXVIII, H. 3—6, S. 143. — *Gohrbandt,* D. Zt. f. Chir. **1927,** CCV, H. 1/2, S. 28. — *Grill,* Kl. Woch. **1924,** 3. Jahrg., Nr. 1. — *Gunn,* Br. med. j. **1921,** Nr. 3131. — *Guthmann,* M. med. Woch. **1921,** Nr. 24. — *Haberda* u. *Reiner,* Viert. f. ger. Med. **1894,** 3. Folge, Bd. 8, S. 126. — *Haedicke,* M. med. Woch. **1917,** Feldärztl. Beilage, Nr. 26; F. d. Med. **1918,** Nr. 5/6; Berl. kl. Woch. **1919,** Nr. 15; Über Scheintod, Leben und Tod. **1923.** — *Haggard* and *Henderson,* J. of Am. med. ass. **1921,** LXXVII, Nr. 14. — *Haim,* Wr. med. Woch. **1919,** Nr. 20. —

*d'Halluin,* Résurrection du coeur, la vie du coeur isolé, le massage du coeur **1904**; La presse médicale **1904**, Nr. 44; Journ. des séances medicale de Lille **1905**; Contribution à l'étude du massage du coeur, les trémulations fibrillaires. **1905**. — *van Hasselt,* De kunstmatige ademhaaling tot herstelling van schyndooden. Utrecht **1847**; zit. nach *van Eysselsteijn.* — *Hazama,* M. med. Woch. **1927**, Nr. 33, S. 1418. — *Hédon* et *Gillis,* Cpt. r. de biol. **1892**, IV. — *Helaers,* Cpt. r. de biol. **1926**, XCV, Nr. 27. — *Hellendal,* Zbl. f. Gyn. **1924**, Nr. 21. — *Hellwig,* Zbl. f. Chir. **1921**, S. 731. — *Hempel,* M. med. Woch. **1925**, 72. Jahrg., Nr. 20, S. 804. — *Henderson,* J. of Am. med. ass. **1916**, LXVII, H. 1. — *Henderson* and *Haggard,* J. of Am. med. ass. **1922**, LXXIX, S. 1137. — *Henderson, Haggard* and *Cogurn,* J. of Am. med. ass. **1920**, H. 12. — *Hering,* Pflügers A. **1905**, CXV, S. 354. — *Herter,* D. med. Woch. **1905**, I, S. 790. — *Herzog,* D. Zt. f. Chir. **1898**, XLIX, 47. — *Hesse,* M. med. Woch. **1919**, Nr. 21. — *Heymans,* Arch. internation. de pharmacodyn. et de thérapie **1921**, XXVI, H. 1/2. — *Hiller,* Hitzschlag und Sonnenstich. Leipzig **1927**. — *Hoche,* Vom Sterben. Jena **1919**. — *Hofmann,* Wr. med. Presse XIX, 11, 12, 78; zit. nach *Försterling.* — *Holtmann,* Kl. Woch. **1925**, 4. Jahrg., Nr. 40. — *Howard,* The direct method of artificial respiration. Transaction of the American Medical Association. **1871**; zit. nach *van Eysselsteijn.* — *Howell,* Lancet **1924**, CCVII, Nr. 15. — *Hunter* and *Nudd,* J. of Boston med. surgery **1924**, 5, 6. — *Jacobjljevic,* Zbl. f. Chir. **1926**, LIII, S. 2872. — *Jaeger,* D. Zt. f. Chir. **1920**, CLIX, S. 33. — *Jakoby* u. *Walbaum,* Zbl. f. Gyn. **1925**, Nr. 32. — *Janossy,* Med. Kl. **1925**, 21. Jahrg., Nr. 27, S. 1009; **1925**, 21. Jahrg., Nr. 2, S. 55; D. Zt. f. Nerv. **1926**, XCII, H. 4—6, S. 273. — *Jellinek,* Wr. kl. Woch. **1922**, Nr. 24; Cpt. rend. hebdomadaires des séances de l'acad. des sciences **1926**, CLXXXIII, Nr. 19; Der elektrische Unfall. Leipzig **1927**; Med. Kl. **1927**, 23. Jahrg., Nr. 38, S. 1439. — *Jurasz,* M. med. Woch. **1911**, S. 83. — *Keith,* London Hospital Gazette **1908**, XIV, S. 206; Lancet **1909**, S. 745. — *Kemal Djenab* et *Mouchet,* Bulletins de l'acad. de méd. de Paris **1924**, XCII, H. 29. — *Kemp* u. *Gardener,* zit. nach *v. Cachovie.* — *Kneier,* D. med. Woch. **1921**, Nr. 49. — *Koch,* Zbl. f. Gyn. **1924**, Nr. 41; 3. Internat. Kongreß f. Rettungswesen. Amsterdam **1926**. — *Kuhlenkampf,* Zbl. f. Chir. **1926**, 15. Jahrg. — *Kuliabko,* Zbl. f. Phys. **1902**, XVIII. — *Kümmel,* Zbl. f. Chir. **1913**, S. 56. — *Küttner,* Verh. d. D. Ges. f. Chir. **1887**, 16. Kongr. — *Laborde,* Bulletins de l'acad. de méd. **1894**, XXXI u. XXXII, S. 106 und S. 482 u. 608; Zbl. f. Chir. **1895**, S. 377. — *Laewen* u. *Siewers,* D. Zt. f. Chir. **1910**, CV, S. 174. — *Langendorff,* Erg. d. Phys. **1902**, I. — *Leendertz,* M. med. Woch. **1920**, Nr. 49. — *Lejbowicz,* Med. Kl. **1925**, Nr. 4. — *Leroy d'Etioles,* zit. nach *van Eysselsteijn.* — *Lewin,* M. med. Woch. **1912**, S. 2565; Die Kohlenoxydvergiftung. Berlin **1920**. — *Liljestrand,* Berl. kl. Woch. **1914**, S. 1950. — *Liljestrand, Wollin* u. *Nillson,* Skand. Arch. f. Phys. **1913**, XXIX, S. 149. — *Loche* u. *Danzinger,* Viert. f. ger. Med. **1915**, XLIX, S. 220. — *Loewy,* Berl. kl. Woch. **1914**, S. 1658. — *Loewy* u. *Meyer,* Berl. kl. Woch. **1909**, Nr. 18; D. milit. ärztl. Zt. **1918**, H. 17/18; M. m. W. **1918**, Nr. 25. — *Maas,* Berl. kl. Woch. **1892**, Nr. 12. — *Mac Ginzy* and *Gesell,* Am. j. of phys. **1925**, LXXV, Nr. 1. — *Magnus,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1902**, XLVII, S. 200. — *Magrath* and *Kennedy,* J. of exp. med. **1897**, II, S. 13. — *Mansfeld* u. *Szent-György,* Pflügers A. **1920**, CLXXXIII/CLXXXIV. — *Martins,* Cpt. r. de biol. **1926**, XCV, Nr. 28, S. 938. — *Mauclaire* et *Zésas,* Arch. intern. de chir. **1907**, III. — *Meltzer,* Zbl. f. Phys. **1912**, XXVI; Berl. kl. Woch. **1915**, Nr. 17; Med. research. **1917**, XCII, S. 1. — *Meyer George,* Erste ärztliche Hilfe. Berlin **1903**. — *Mikami,* J. of exp. Med. **1927**, VIII, Nr. 3; Ref. Kongreßzbl. **1927**, XLVIII, H. 1, S. 25. — *Miloslavich,* Viert. f. ger. Med. **1919**, 3. Folge, S. 162. — *Modrakowsky* et *Sikorski,* Cpt. r. de biol. **1925**, Nr. 29. — *Morawitz* u. *Zahn,* Verh. d. Kongr. f. inn. Med. **1913**. — *Müller-Hess* u. *Hey,* Jahreskurse f. ärztl. Fortb. **1925**, H. 9, S. 8. — *Muto* u. *Iwakawa,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1910**, VI a. — *Natorp,* A. f. Orth. **1924**, XXIII, H. 3. — *Nicloux,* Cpt. r. de biol. **1923**, LXXXIX, Nr. 37. — *Nicloux, Nerson, Strahl* et *Weill,* Cpt. r. de biol. **1925**, 92. Jahrg., Nr. 3. — *Nicolich,* ref. Kongreßzbl. **1925**, XXXVIII, S. 585. — *Norris* and *Weiss,* J. of pharm. and exp. Ther. **1927**, XXXI, Nr. 1, S. 43. — *Petersen,* Zt. f. d. ges. exp. Med. **1928**, LXI, H. 3/4, S. 390. — *Petztakis,* Presse méd. **1926**, 34. Jahrg., Nr. 6. — *Philipowicz,* Zbl. f. Chir. **1923**, L. — *Pieri,* Revista Ospedalera **1913**, III, Nr. 7. — *Polstorff,* Virchows A. CCCLXIII, H. 1. — *Porter,* Zbl. f. Phys. **1896**, IX, S. 481 und 641; Am. j. of phys. **1898**, I, S. 71. — *Pratt,* Am. j. of Gyn. **1924**, Nr. 5. — *Raeschke,* Zbl. f. Chir. **1924**, LI, S. 1628. — *Rehn,* Verh. d. 36. Chirurgen-

kongreßes **1907**, 1. Teil, S. 19; M. med. Woch. **1909**, Nr. 48. — *Revenstorf*, Viert. f. ger. Med. **1908**, XXXV, Supplementsheft, S. 177. — *Rohrer*, Schweiz. med. Woch. 9. Jahrg., Nr. 36. — *Ronzini*, Policlinico soz. chir. **1928**, 35. Jahrg., H. 2, S. 90. Berichte über die gesamte Physiologie **1928**, XLV, H. 9/10, S. 701. — *Rosenberg*, D. med. Woch. **1925**, Nr. 8. — *Roth*, Berl. kl. Woch. **1911**, S. 17—29; Zbl. f. Chir. **1921**, Nr. 21. — *Schaefer*, The relative efficiency of certain method of performing artificial respiration in men. Edinburgh. **1904**; Med. chir. transactions **1904**, LXXXVII, S. 609; Manual of Harvey lectures 1907/08. Philadelphia **1909**, S. 322; Berl. kl. Woch. **1909**, Nr. 13. — *Schapiro*, Zbl. f. Chir. **1924**, LII, S. 798. — *Schiff*, Pflügers A. XXVIII; zit. nach *Mauclaire*. — *Schmidt-Kehl*, M. med. Woch. **1926**, Nr. 52, S. 2200. — *Schönthal*, M. med. Woch. **1927**, Nr. 19, S. 562. — *Schott*, D. A. f. kl. Med. **1926**, CLIII, H. 3/4, S. 239; Verh. d. D. Kongr. f. inn. Med. 39. Kongreß **1927**. — *Schridde*, Kl. Woch. **1922**, 1. Jahrg., S. 2563; **1925**, 5. Jahrg., S. 2143. — *Schüller*, Berl. kl. Woch. 8. Jan. **1877**; zit. nach *van Eysselsteijn*. — *Schumacher*, Zt. f. Geb. u. Gyn. **1924**, LXXXVIII, H. 1, S. 151. — *Schwarz*, Beiträge zur pathologischen Anatomie. **1903**, H. 3. — *Sellheim*, Med. Kl. **1926**, 22. Jahrg., Nr. 35, S. 1323. — *Silvester*, The true physiological method of restoring persons apparently drowned to dead. Br. med. j. **1858**; zit. nach *van Eysselsteijn*. — *Staehelin*, Erkrankungen durch elektrische Energie. Handbuch der inneren Medizin (Bergmann-Staehelin) IV, 2, S. 1469. Berlin **1927**. — *Stern*, D. med. Woch. **1925**, Nr. 8. — *Strassmann*, D. Zt. f. d. ges. ger. Med. **1922**, II, S. 686 und **1926**, IV, S. 165. — *Tervaert, Cohen, Bijlsma*, Berichte über die staatliche Gesundheitsfürsorge in den Niederlanden. Nr. 8, S. 1141; Ref. Ber. ü. d. ges. Phys. XLIV, H. 1. — *Tesikow*, Kongreßzbl. f. d. ges. inn. Med. **1926**, XLIV, H. 10, S. 451. — *Thiel*, Mitt. a. d. Gr. **1928**, XL, S. 656; Erg. d. inn. Med. **1928**, XXXIII, S. 393. — *Thunberg*, Skandin. Arch. f. Phys. **1926**, XLIV, H. 1/2; Kl. Woch. 4. Jahrg., Nr. 12, S. 536. — *Tigerstedt*, Physiologie des Kreislaufes. **1921**. — *Treu*, Med. Kl. **1926**, 22. Jahrg., Nr. 30, S. 1143. — *Tuffier* et *Hallion*, Bull. de la soc. de chir. de Paris **1928**, XL, S. 656. — *van der Velden*, M. med. Woch. **1919**, Nr. 10. — *Velich*, M. med. Woch. **1903**, S. 14—24. — *Vogeler*, D. med. Woch. **1920**, Nr. 27. — *Vogt*, Zbl. f. Chir. **1921**, S. 738. — *Volhard*, M. med. Woch. **1909**, Nr. 4. — *Volkmann*, Med. Kl. **1917**, Nr. 52; D. med. Woch. **1919**, Nr. 35. — *Wachholz*, Viert. f. ger. Med. **1907**, 3. Folge, XXXIII; **1914**, XLVII, 3. Supplement, S. 205. — *Wachholz* u. *Koroskiewicz*, Viert. f. ger. Med. **1904**, 3. Folge, XXVIII, S. 219. — *Walker*, Br. med. j. **1921**, H. 1. — *Walton Eldrigde, Allen, Witherspoon*, A. of int. med. **1926**, XXXVII, Nr. 3. — *Wartenhorst*, Med. Kl. **1923**, 19. Jahrg., Nr. 1. — *Wendel*, Zbl. f. Chir. **1913**, S. 56. — *Wieland*, A. f. exp. Path. u. Pharm. **1916**, LXXIX. — *Wieland* u. *Meyer*, A. f. exp. Path. u. Pharm. **1922**, XCII. — *Willcox*, Lancet **1920**, I, S. 392. — *Wilson, Gates, Owen, Dawson*, J. of Am. med. ass. **1926**, LXXXVII, Nr. 5, S. 319. — *Winterstein*, M. med. Woch. **1917**, Nr. 5. — *Wohlwill* u. *Strauss*, Hitzschlag. Kraus-Brugsch' Handb. d. spez. Path. u. Ther. X, 2, S. 48. — *Woillez*, Bull. de l'acad. de méd. **1876**, V, S. 6; zit. nach *van Eysselsteijn*. — *Woods*, Transactions of the royal academy of med. in Ireland **1906**, XXIV, S. 136. — *Wrede*, Zbl. f. Chir. **1913**, S. 56; A. f. kl. Chir. **1913**, CI. — *Zangger*, Die anorganischen Gifte. Handbuch der inneren Medizin (Bergmann-Staehelin). IV, 2, S. 1565. Berlin **1927**; Die organischen Gifte. Handbuch der inneren Medizin (Bergmann-Staehelin). IV, 2, S. 1646. Berlin **1927**. — *Zeller*, D. Zt. f. Chir. **1908**; D. med. Woch. **1917**, Nr. 20; M. med. Woch. **1917**, Nr. 10. — *Zuntz*, M. med. Woch. **1919**, Nr. 21.

# Die Entgiftungsfunktion der Leber.

Von Priv.-Doz. Dr. med. et phil. **Hans Horsters,** Halle a. d. S.*

Mit 3 Abbildungen im Text.

Inhaltsübersicht.

Seite
1. Die chemischen Grundlagen der Entgiftungsvorgänge in der Leber . . . . . 35
2. Die Physiologie der Entgiftungsvorgänge in der Leber . . . . . 49
3. Die Leber als Blutspiegelregulator . . . . . 58
4. Die Leber als Ausscheidungsorgan . . . . . 60
5. Über die Beziehungen zwischen enterohepatischem Kreislauf und den Entgiftungsvorgängen in der Leber . . . . . 79

Wenn wir unter Vergiftung eines Organismus oder eines Organs alle diejenigen Funktionsstörungen zusammenfassen, die durch exogene oder endogene Faktoren chemischer oder physikalisch chemischer Natur entstehen, so spielt für die Größe der Giftschädigung die Menge und die Konzentration des schädlichen Stoffes eine ebenso ausschlaggebende Rolle wie dessen chemische Struktur. In diesem Sinne sind auch körpereigene „physiologische" Produkte, z. B. Hormone, als Gifte zu werten und ihre Eliminierung fällt unter den Begriff der Entgiftungsvorgänge in gleicher Weise wie die Beseitigung körperfremder Gifte durch Zerstörung oder Ausscheidung. Dabei ist hervorzuheben, daß mit dem Begriff des Giftes in engerem Sinne die starke Wirkung bei kleinster Dosierung verknüpft ist.

Betrachtet man auf dieser Grundlage die Entgiftungsvorgänge, so fällt unter diesen Begriff neben der Eliminierung der eigentlichen exogenen chemischen und physikalisch chemischen Gifte die Zerstörung und Ausscheidung aller im Stoffwechselgeschehen sich bildenden Substanzen mit stark organotroper Wirkung. Diese Wirkung ist aber abhängig von einer gewissen Zellaffinität, die ja die Voraussetzung der Organotropie ist. Wir können bei vielen rein chemischen Giften, deren toxische Wirkung von physiko-chemischen Vorgängen manchmal kaum zu trennen sein wird, zunächst zwei wesentliche Eigenschaften unterscheiden. Ebenso wie bei den substantiven Farbstoffen lassen sich bei diesen Körpern oft eine toxophore, an sich unschädliche chemische Gruppierung und eine autotoxe Gruppe unterscheiden. Erstere ist Träger der eigentlichen Giftgruppe und vielfach nur das Mittel zur Verankerung des Giftes am Zellplasma oder

* Aus der Med. Klinik der Universität Halle-Wittenberg.

am Zellkern*. Diese Anschauung gilt im besonderen für die metallorganischen Gifte. Wir bekennen uns hier bewußt zu der methodisch einfachen und theoretisch durchsichtigen Anschauung *Paul Ehrlichs*, der diese Ansichten von den Körpern der Farbstoffgruppe auf die Chemotherapie und auf die Immunitätsvorgänge übertragen hat, wenn wir als Beispiel das Salvarsan anführen. Hier ist die autotoxe Gruppe das dreiwertige Arsenatom, während die Aminophenolgruppierung als haptophorer Bestandteil die Zellverankerung besorgt. Aber schon mit letzterer Eigenschaft ist des öfteren eine Giftwirkung verbunden, indem die Kuppelung zwischen der wirksamen Gruppe des Giftüberträgers und einer Gruppe des Zelleiweißes zu einer Denaturierung des letzteren, d. h. zu seiner Außerbetriebsetzung bei biologischen Vorgängen führt. Derartige rein chemische Reaktionen zwischen Zelleiweißkörpern und exogenen Stoffen sind vielfach für die Vergiftungsvorgänge ohne Belang, wenn sie reversibel sind, d. h. dem Massenwirkungsgesetz unterliegen und ferner der Menge nach eine gewisse Grenze nicht überschreiten.

Das leitet über zu der Gruppe der Gifte, die in engem Molekülverband beide Eigenschaften, sowohl die autotoxe als die toxophore Gruppierung, tragen. Hierzu gehören in erster Linie die Alkaloide und als endogene Stoffe die biogenen Amine. Wie der Name besagt, liegen in beiden Fällen Substanzen basischen Charakters vor, welche auf Grund ihrer Basizität zum Zelleiweiß eine besondere Affinität haben. In manchen Fällen sind diese Basen aber auch als Gifte für die Biokatalysatoren wirksam. Außer den stickstoffhaltigen stark reagiblen Gruppen, wie z. B. $-NH_2 = NH$, $-NHOH$, $-N=N-$, $-C \equiv N$ u. s. w., finden wir im Bereich der organischen Chemie eine große Reihe von stickstofffreien Körpern mit stark giftigen Eigenschaften. Sie verdanken ihre Giftigkeit im einzelnen chemisch besonders reaktionsfähigen stickstofffreien Gruppen, z. B. der Aldehydgruppe $-CHO$, der Ketongruppe $=C=O$ und der Phenolgruppe. Als Beispiel seien hier Formaldehyd, die phenolischen Desinfektionsmittel, die Gallensäuren, die Saponine und die Digitalisglykoside angeführt.

Der Entgiftungsmodus aller dieser im chemischen Bau recht verschiedenen reagiblen toxischen Gruppen ist variabel, selbst bei engverwandten Verbindungen. Bei den oxydischen Gruppen haben neben der Oxydation und Reduktion die Entgiftungspaarungen eine große Bedeutung[1]. Auch die basischen Gruppen werden durch Oxydationsreaktionen und hydrolytische Spaltungen im Organismus vielfach umgewandelt, meist zu Verbindungen des Ammoniums, das dann nach der Umwandlung in Harnstoff oder als Kation zur Ausscheidung gelangt. Doch spielen auch bei dieser Körperklasse Entgiftungspaarungen eine bedeutsame Rolle. Als Beispiel sei auf die Kuppelung der Amine mit Carbaminsäure zu Ureiden hingewiesen, die einen wesentlichen Weg der Entgiftung im Organismus darstellt. Die anorganischen Gifte, sofern sie nicht als Ionengifte wirksam sind, wie K und Mg, oder Katalysatorengifte darstellen, wie As und P, gehören in der Mehrzahl zu den Schwermetallen. Letztere werden im Organismus vielfach in Form von weniger giftigen Eiweißverbindungen in bestimmten Organen gestapelt und von hier aus allmählich zur Elimination gebracht. Bei den zur

* Siehe auch *Zipf*, Die Austauschbindung als Grundlage der Aufnahme basischer und saurer Fremdsubstanzen in die Zelle. A. f. exp. Path. u. Pharm. 1929, CXXIV, 286ff.

Klasse der Katalysatorgifte gehörenden Metalloiden As, Bi, Sb, P findet die Entgiftung häufig durch Überführung in die höhere Oxydationsstufe statt.

Zu gedenken bleibt noch einer Reihe von Substanzen, die, an sich ungiftig, in den Körpergeweben in zum Teil stark wirksame giftige Produkte umgewandelt werden. Meist liegen diesen Fällen vom chemischen Gesichtspunkt aus Spaltungsreaktionen oder Oxydations- und Reduktionsvorgänge zu grunde, wobei das neue Zwischenprodukt eine größere Toxizität besitzt als der Ausgangskörper. Hierher gehört z. B. der Übergang von Tryptophan in Indol, während die weitere oxydative Umwandlung von Indol in Indoxyl einen Entgiftungsvorgang darstellt. Auch der Übergang von Acetanilid in Anilin geht mit einer Erhöhung der Giftwirkung einher. Wesentlich ist die Toxizitätssteigerung bei der Umwandlung der Amine in Hydroxylamine innerhalb des Organismus (s. weiter unten).

Fassen wir nach chemischen Gesichtspunkten die Mittel zusammen, welche dem Organismus zu Gebote stehen, pharmakodynamisch wirksame Substanzen unwirksam zu machen, so lassen sich vier große Typen unterscheiden:

1. die Abbaureaktionen durch Oxydation, Reduktion, Hydrolyse, Desaminierung, Decarboxylierung und Entalkylierung. Diese Reaktionen beruhen zum größten Teil auf der Anwesenheit von Fermenten,

2. die synthetischen Prozesse durch Verkettung des Giftes mit Schwefelsäure, Glucuronsäure, Aminoessigsäure, Carbaminsäure, die Alkylierungsreaktionen (meist Methylierung) sowie die Entgiftung durch die Sulfhydrylgruppe. Auch diese Vorgänge sind fast ausschließlich an die Gegenwart von Fermenten gebunden. Neben diesen chemischen Entgiftungsreaktionen einher gehen rein physikalische Vorgänge:

3. die Ablagerung der giftigen Substanzen in unwirksamer, meist unlöslicher Form in bestimmten Organen, die sog. Depotentgiftung, und

4. die Ausscheidung des Giftes oder seiner Abbauprodukte auf verschiedenen biologischen Wegen.

Letztere Form der Entgiftung ist die allgemeinste Form der Eliminierung von Giften in weiterem Sinne, sie bezieht sich sowohl auf die im Organismus nicht zerstörbaren Gifte, so vor allem die anorganischen Gifte, insonderheit die Schwermetalle, als auch auf die Giftabbauprodukte, soweit sie körperfremde Substanzen sind. Als Ausscheidungsstätten in diesem Sinne kommen zunächst die physiologisch zuständigen Organe in Betracht: in erster Linie die Niere und die Leber, dann der Verdauungsschlauch und hier als besonders wichtige Stätten der Magen und der Dickdarm. So werden von eingeführtem Kupfer durch den Darm 10%, durch die Niere nur 7% ausgeschieden. Bei Bleiverbindungen beträgt die Ausscheidung durch den Darm das Fünffache der mit dem Harn eliminierten Menge[7]. So erscheinen von einer parenteral einverleibten Morphinmenge ca. 70% im Magen wieder.

Ein großer Teil der flüchtigen oder gasförmigen Gifte verläßt den Körper auf dem Wege über die Lungenalveolen. Hierher gehören CO, $CHCl_3$, Äther und $H_2S$. Schließlich besitzen wir in der Haut ein ausgezeichnetes Entgiftungs- und Eliminierungsorgan, dessen Bedeutung zurzeit noch gering gewertet wird. Daß auch durch die Milchdrüsen ein Teil im Körper nicht zerstörbarer Gifte (As, Hg, J, Pb) zur Ausscheidung gelangen, sei nebenher erwähnt.

Im Vergleich zu den anderen Organen des Körpers kann man die Bedeutung der Leber für die Entgiftung als eine centrale bezeichnen. In der Pharmakologie und Toxikologie ist die überwiegende Bedeutung der Leber bei allen chemischen Umsetzungen des Organismus, somit auch bei den chemischen Entgiftungsreaktionen seit langem bekannt[8], u. zw. verlaufen die Entgiftungsreaktionen zum Teil parallel, zum Teil durcheinander mit den Stoffwechselumsetzungen in der Leber. Es lassen sich somit die Abbaureaktionen einer Reihe von Stoffwechselprodukten, besonders des Eiweißes, nicht streng von der Entgiftung exogener Gifte trennen. Unter den oben aufgezählten mannigfachen Formen der Entgiftungsreaktionen gibt es kaum eine, die die Leberzelle nicht zu leisten vermöchte.

Zur Erforschung der entgiftenden Qualitäten der Leberzelle und ihrer Begleitzellen hat man sich außer der klinischen Erfahrung vielfach besonders angestellter Experimente bedient.

Man kann die Wirkung der Leber auf die Gifte studieren:

1. durch Vergiftung eines Tieres und nachfolgender chemischer und histologischer Untersuchung der Leber,

2. durch Kontrolle des Urins und der Galle nach Vergiftung in bezug auf das Gift und seiner Abbauprodukte,

3. durch Einführung des Giftes in die Pfortader und Untersuchung des Blutes in der Vena hepatica auf das Gift oder seine Derivate,

4. durch Verfolgung der Vergiftungserscheinungen am lebergesunden Tier im Vergleich zum *Eck*-Fistel-Tier und

5. durch Beobachtung des Vergiftungsverlaufes am leberlosen Hund (*Mann* und *Magath*[9]).

Gerade die letztere Methodik, die in den letzten Jahren durch *Mann* und *Magath* ausgearbeitet wurde, hat unseren Gesichtskreis besonders im Hinblick auf die endogenen und Stoffwechselgifte bedeutend erweitert.

Hierzu kommen noch

6. die sehr oft mit Erfolg ausgeführten Untersuchungen über Veränderungen von Giften in Leberbrei unter biologischen Bedingungen und

7. die Studien über den Umbau von Giften bei Leberdurchströmungen, d. h. an der überlebenden Leber.

Allen diesen Methoden verdanken wir Wesentliches für die Erkenntnis der Entgiftungsreaktionen in der Leber.

Die zentrale Rolle der Leber im intermediären Stoffwechsel hat zur Folge, daß mit wenigen Ausnahmen die Zwischenprodukte und die Abfallstoffe des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels in der Leber gebildet werden oder zum mindesten dieses Organ passieren. So sind Abbau- und Aufbaureaktionen innerhalb der drei großen Stoffwechselgebiete aufs engste an die Leberzelle und ihre Begleitzellen geknüpft, indem auch die Übergänge von einem in das andere Stoffwechselgebiet über die stoffwechselneutralen Zwischenprodukte mit der Tätigkeit der Leberzelle verbunden sind. Im Kohlenhydratstoffwechsel spielt sich der Abbau bis zur Milchsäure und zum Acetaldehyd und die Verwendung dieser Spaltstücke zur Glykogensynthese zum Teil in der Leber ab. Brenztraubensäure, Glycerinaldehyd, Dioxyaceton, Glyoxal finden sich hier neben der eigens zu Ent-

giftungszwecken gebildeten Glucuronsäure. Meist vollzieht sich die Entgiftung dieser zum Teil sehr reagiblen Substanzen auf dem Wege der Synthese zu Glykogen, wobei dem Phosphorsäure-Ion und dem Insulin eine besondere Bedeutung zukommt[10]. Die als Abfallprodukt des Kohlenhydratstoffwechsels auftretende Kohlensäure wird mit dem aus dem Eiweiß stammenden Ammoniak entgiftet.

Im Fettstoffwechsel kommt der entgiftenden Tätigkeit der Leber eine größere Bedeutung zu. Ist schon im Darm neben der Pankreaslipase die Leberlipase von besonderer Wichtigkeit für die Verseifung der Fettsäureester (Neutralfette), so findet nach den modernen Ansichten[11] der oxydative Fettsäureabbau nach dem *Knoop*schen[12] Schema der $\beta$-Oxydation zum mindesten für die niederen Glieder bis zur n-Decansäure in der Leber statt. *Fischler*[13] nimmt an, daß die Bildung und Umsetzung der Acetonkörper eine leberspecifische Funktion ist. Da nach *Friedmann*[14] der Acetaldehyd als ein Endprodukt des Kohlenhydratstoffwechsels und nach *Embden*[15] eine ganze Reihe wichtiger aliphatischer und aromatischer Aminosäuren als Endprodukte des Eiweißstoffwechsels ebenfalls in der Leber in Ketonkörper bzw. Aceton umgewandelt werden, so ergibt sich die große Bedeutung dieses Organs für die Beseitigung der Stoffwechselabfälle auf dem Wege über das Aceton. Das Aceton ist unter den oxydativen Spaltstücken des Stoffwechsels eines der ungiftigsten, eine Eigenschaft, die der n-Buttersäure, $\beta$-Oxybuttersäure und Acetessigsäure nicht ohne weiteres zugestanden werden kann[16]. Aber auch das Aceton unterliegt zu einem Teil einer Entgiftungsreaktion, indem es in den (sekundären) Isopropylalkohol umgewandelt wird und nunmehr mit Glucuronsäure sich paart.

$$CH_3 \cdot CO \cdot CH_3 \rightarrow CH_3 \cdot CHOH \cdot CH_3 \rightarrow \begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH_3 \end{matrix} \!\!\rangle CH \cdot C_7H_9O_7.$$

Ferner findet nach neueren Versuchen[17] die entgiftende Veresterung an das Cholesterin und damit die Fähigkeit zur Lipoidlöslichkeit von an sich lipoidunlöslichen Stoffen ebenfalls in der Leber statt.

Für die entgiftende Wirkung der Leber im Eiweißstoffwechsel gibt es besonders deutliche Unterlagen. *Fischler*[18] hat an *Eck*-Fistel-Hunden den Nachweis erbringen können, daß der Leber eine direkte, wichtige und für die Entgiftung bedeutsame Funktion bei der Eiweißresorption zukommt. Daraufhin weisen die Eiweißanhäufungen in der Leber bei Eiweißmast und die erhöhte Abgabe bei Hunger, daraufhin weisen aber besonders die Intoxikationssymptome nach Genuß großer Mengen von Fleisch beim *Eck*-Fistel-Hund, bei welchem die Leber bekanntlich im direkten Nahrungsstoffwechsel in ihrer Tätigkeit stark gedrosselt ist. So kommt es bei der Überschwemmung des Organismus mit Fleischeiweiß zu Vergiftungssymptomen auf der Grundlage einer Alkalosis, wenn die Leberentgiftungstätigkeit experimentell gedrosselt ist. In dieser Richtung liegen auch die klinischen Erfahrungen *Singers*[19], der bei geschädigten Lebern auf parenterale Eiweißzufuhr hin Leberkrisen beobachtete. Gleichfalls hierher gehören die grundlegenden Versuche von *Widal*[20], der in der eiweißbindenden Funktion der Leber einen wesentlichen Entgiftungsvorgang in bezug auf das körperfremde Eiweiß sieht (hämoklasische Krise).

Wenn man den Eiweißstoffwechsel an der Größe des Stickstoffumsatzes der einzelnen Organe mißt, so entfällt auf die Leber der größte Anteil. Die alte Angabe *Bechamps*, daß durch Oxydation des Eiweißes Harnstoff entstehe, ist, obwohl lange Zeit hindurch bestritten, neuerdings durch *Fosse*[22] erwiesen. Nach *A. J. Carlson*[23] ist die Leber der Hauptort der Harnstoffbildung und der Harnsäurezerstörung. Das zeigt sich besonders deutlich an den Anomalien der Harnstoffbildung bei Leberinsuffizienz. Die Rolle der Leber im Purinstoffwechsel beleuchtet *Paroulek*[24]. Die Leber erhält aus den Darmresorptionsprodukten mit dem Pfortaderblut große Mengen von Aminosäuren, aber auch von Ammoniaksalzen. Die Desaminierung einiger im Körper aus strukturellen Gründen nicht verwertbaren Aminosäuren sowie der im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel benötigten Eiweißspaltlinge wird größtenteils in der Leber vorgenommen. Ebenso werden auch einzelne höher molekulare Aminosäuren in diesem Organ weiter aufgespalten. Enzymatische Prozesse sind hierbei in weiten Grenzen beteiligt, wie die direkte Umwandlung des Arginins in Harnstoff durch eine Arginase beweist[25]. Von größter Wichtigkeit ist bei diesen Umsetzungen des Eiweißes in der Leber die Entgiftung und Ausscheidung des Ammoniaks. Daß diese Entgiftung auf dem Wege über den Harnstoff sich allein in der Leber vollzieht, hat als erster *Schröder*[26] gezeigt. In welcher Weise die Harnstoffbildung aus Ammoniak zu stande kommt, ist nicht sichergestellt. Doch hat die von älteren Forschern geäußerte Ansicht über das carbaminsaure Ammonium als Zwischenprodukt vieles für sich:

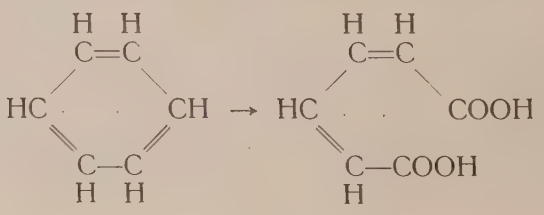
$$2\ NH_3 + CO_2 \rightarrow NH_2 \cdot COO \cdot NH_4 \rightarrow NH_2 \cdot CO \cdot NH_2 + H_2O.$$

Dieser Anhydridtheorie der Ammoniakentgiftung in der Leber steht die Oxydationstheorie von *Hofmeister*[27] entgegen, welche besagt, daß bei der Oxydation stickstoffhaltiger Substanzen ein amidartiger Rest:

$$-CONH_2$$

in statu nascendi mit einem bei der Oxydation des Ammoniaks entstehenden $NH_2$-Rest sich zu Harnstoff synthetisiert.

Ein großer Teil der Entgiftungsprozesse durch Abbau verläuft in der Leber unter den Zeichen der Oxydation. Vollständig oxydiert werden die aliphatischen Alkohole und Aldehyde[28]; die Ketone aber nur zum Teil und nur in den niederen Gliedern. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir auch die oftmals beobachteten Oxydationsreaktionen körperfremder Gifte und Arzneimittel zum großen Teil in die Leber verlegen, zumal wenn es sich um per os aufgenommene Substanzen handelt. Hierunter ist zu rechnen der Übergang von Benzol in Phenol, der z. B. beim Kaninchen unter Zerstörung des Ringes weiter bis zur Muconsäure führt:



Wahrscheinlich sind als Zwischenprodukte dieser Reaktion Brenzkatechin und Orthochinon anzunehmen[29]. In ähnlicher Weise geht das Chinolin in das entsprechende Brenzkatechin und weiterhin in das o-Chinolin-chinon über. Beteiligt sind bei diesen Umwandlungen in erster Linie Katalasen und Oxydasen[28]. Nach *Kendall* und *Nord*[30] ist bei den oxydativen Abbauvorgängen in der Leber auch dem Glutathion eine wichtige Bedeutung zuzumessen, indem es in Form eines hochaktiven Sauerstoff-Additionsproduktes existieren kann, das für die physiologischen Oxydationen von wesentlicher Bedeutung ist. Nach *Thompson* und *Voegtlin*[31] ordnen sich die Organe hinsichtlich des Glutathiongehaltes in folgende Reihe: Leber, Niere, Gehirn und Muskel. Auch *Tunnicliff* weist auf die starke katalytische Fähigkeit des Glutathions hin und führt den Nachweis, daß die Leber mit einem Gehalt von 0·22—0·35% Glutathion das an dieser Substanz reichste Organ ist. Während *Roger*[32] die Leber für den Ort der oxydativen Zerstörung der im Darm entstehenden giftigen Amine hält, führen *Felix* und *Böttcher*[33] den Nachweis, daß die überlebende Leber Ornithin, Lysin und Putrescin nur in geringem Maße abbaut. *Loeper, Decourt* und *Garvin*[34] schreiben der Leber in bezug auf den Schwefel eine speichernde und oxydierende Kraft zu, wobei das Eisen eine katalysebeschleunigende Kraft entfaltet. In der Lebervene finden sich 7—8% mehr an oxydiertem Schwefel als in der Pfortader. Bei Leberkrankheiten ist diese Eigenschaft gestört (Thiämie bei Cirrhosen). Auch manche physiologischen Gifte sind in der Lage, die Tätigkeit der Leberfermente zu hemmen. So wird nach *Willstätter*[35] die Leberesterase durch Ketocarbonsäureester gestört. Die Bildung aber dieser Ketocarbonsäureester[36] z. B. aus n-Buttersäure ist wiederum eine specifische Entgiftungsfunktion der Leber.

Auf dem Gebiete des Purinstoffwechsels gehen in der Leber nach *Paroulek*[37] urikolytische und urikopoetische Prozesse gleichzeitig vor sich.

Auch die Zerstörung der Pflanzenalkaloide in der Leber, die von *Schiff*[38] am Beispiel des Nicotins entdeckt wurde, beruht zum Teil auf einem oxydativen Abbau; wenn diesem auch zunächst eine Retention vorhergehen mag. Diese Speicherungsfähigkeit für Gifte in den Leberzellen wurde von *Woronsoff* und *Leobowitsch*[39] an isolierten Lebern von Kaninchen, Katzen und Hunden nachgewiesen. Gespeichert werden: Curare*, Nicotin, Aconitin, Muscarin, Digitalein, Atropin, Strychnin, Ricin, Pikrotoxin, Phenol, Alkohol und Adrenalin. Aber schon die letzten Beispiele zeigen, daß es nicht bei einer einfachen Speicherung bleibt, denn Alkohol und Adrenalin werden verhältnismäßig leicht auf oxydativem Wege in der Leber zerstört. Nach *Dixon* und *Lee*[40] wird aber auch das Nicotin, besonders bei nicotingewöhnten Versuchstieren (z. B. Kaninchen), in der Leber zerstört. *Clark*[41] hat dasselbe für Atropin gefunden. *Roger*[42] gibt auf Grund seiner Versuchsergebnisse an, daß die Mehrzahl der Alkaloide (Nicotin, Morphin, Atropin, Chinin, Strychnin, Pilocarpin und Apomorphin) beim Passieren der Leber in ihrer Giftigkeit um die Hälfte abnehmen. Doch weisen die verschiedenen Tierarten nach *Clark* ein verschiedenes Verhalten bezüglich der Leberentgiftung der Alkaloide auf. Aus der bei *Roger*[43] angeführten Tabelle, in welcher die tödlichen

* Über die Bedeutung der Leber für die Entgiftung des Curarins findet man ausführliche Angaben in *Heffters* Handb. d. Pharmakologie, II, 1, 184 ff., und bei *Boehm*, Abhandl. Sächs. Ges. d. Wissensch., 22 u. 54.

Gaben nach Injektion in eine periphere Vene und in die Pfortader vergleichsweise angegeben sind, ergibt sich am besten die entgiftende Funktion der Leber mit Bezug auf die Alkaloide. *Händel*[44] hat die entgiftende Funktion der Leber für Chinin eingehend durch Vergleiche der Chininausscheidung mit dem Harn bei Lebergesunden und Leberkranken geprüft.

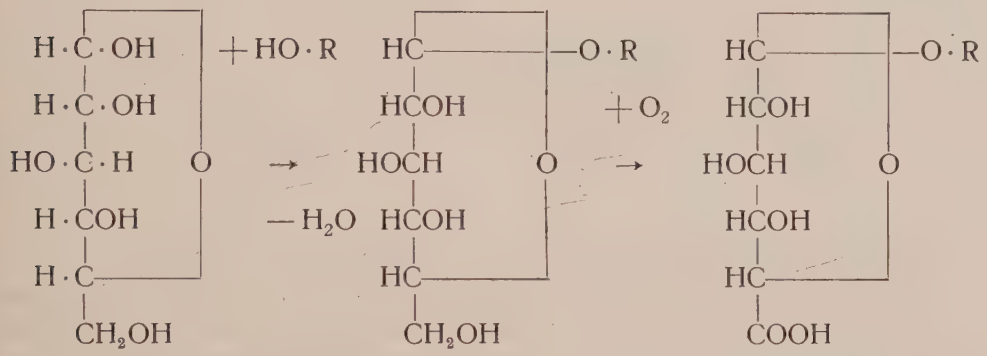
Entgiftung durch die Leber. (Nach *Roger*.)

| Name der toxischen Substanz | Tödliche Dosis nach Injektion in die | |
|---|---|---|
| | periphere Vene | Pfortader |
| Nicotin | 0·0048 | 0·0051 |
| Atropinsulfat | 0·041 | 0·192 |
| Curare | 0·0024 | 0·0066 |
| Chininsulfat (?) | 0·06 | 0·16 |
| Strychninsulfat | 0·00028 | 0·0013 |
| Cocainsulfat | 0·019 | 0·042 |
| Morphinchlorhydrat | 0·35 | 0·68 |
| Digitalisabsud | 1·4 | 1·6 |
| Digitalein | 0·0031 | 0·0032 |
| α-Naphthol | 0·13 | 0·13 |
| β-Naphthol | 0·08 | 0·12 |
| Na-Salicylat | 0·9 | 1·45 |
| Na-Lactat | 2·49 | 2·9 |
| Ammoniumlactat | 0·63 | 1·13 |
| Ammoniumcarbonat | 0·24 | 0·4 |
| Ammoniumchlorid | 0·39 | 0·34 |
| Eisenlaktat | 0·4 | 1·19 |

Daß es sich bei der Entgiftung der Alkaloide in der Leber nicht nur um eine Retention im unwirksamen Zustande, sondern auch um eine allmähliche Zerstörung durch Abbau handelt, haben *Verhogen* und *Kotliar*[45] nachgewiesen. Ersterer durch Versuche am Leberbrei, letzterer am Hunde mit *Eck*scher Fistel. *Billard*[45] findet einen direkten Zusammenhang zwischen der giftzerstörenden Fähigkeit der Leber und ihrem Katalasegehalt. Daß bei diesen Abbaureaktionen neben der Oxydation auch Reduktions-, Hydrolyse-, Dehydrierungs-, Desaminierungs-, Decarboxylierungs- und Entalkylierungsvorgänge von wesentlicher Bedeutung sind, ist mit Sicherheit am Abbau der Arzneimittel nachgewiesen worden[46]; und es ist die These nicht von der Hand zu weisen, daß dieser Abbau größtenteils in der Leber vor sich geht, die sich vor allen anderen Organen durch ihren relativ hohen Gehalt an abbauenden Fermenten auszeichnet[47].

Auch im Hinblick auf die Entgiftung durch Kupplung mit reaktionsfähigen Stoffen steht die Leber an erster Stelle unter den Organen. Dieser Entgiftungsweg beruht auf chemisch synthetischen Vorgängen und bezieht sich auf die Kupplung der Giftsubstanzen mit Schwefelsäure, Glucuronsäure, Glykokoll, Carbaminsäure und Essigsäure, sowie auf die Einführung von Methyl- und Äthylgruppen. Die Entgiftungspaarungen mit Harnstoff, Sulfhydryl und Cystein sind

seltener. Ob auch die primären unlöslichen Verbindungen einzelner Alkaloide mit Gallensäuren als Entgiftung aufzufassen sind, ist fraglich, zumal die hier in Betracht kommenden in vitro schwerlöslichen Verbindungen des Strychnins, Brucins, Chinins und Cinchonins mit Cholsäure und Desoxycholsäure im Überschuß der Säuren löslich sind[48]. *Roger*[04] nimmt auch für die Glucose eine derartige entgiftende Fähigkeit an und bezieht die oft erwiesene Tatsache eines direkten Zusammenhanges zwischen dem Glykogengehalt der Leber und ihrer Fähigkeit zu Entgiftungspaarungen auf die Bildung glykosidischer Verbindungen, die in ihrer neuen Form für die Leberzelle impermeabel sind und somit innerhalb der Zelle deponiert bleiben. Nach *Roger*[50] ist der primäre Vorgang bei der Entgiftung durch die Glucuronsäure die Bindung des Giftes an die endständige Alkoholgruppe der Glucose unter Wasseraustritt und erst aus dem neugebildeten Glykosid entsteht durch Oxydation der endständigen Alkoholgruppe das Glucuronsäurederivat[51].




Die Glucuronsäurepaarung ist nach den modernen Anschauungen ebenso wie die Entgiftung vermittels der Ätherschwefelsäure vorwiegend eine Angelegenheit der Leber. Mit Glucuronsäure verbinden sich alle Phenole, weiter die sekundären und tertiären Alkohole, soweit sie nicht der Oxydation anheimfallen. Auch die primären Terpenalkohole, wie Menthol, Borneol, Sabinol, und die entsprechenden Ketone, in erster Linie der Campher, verlassen den Organismus in Gestalt von Glucuronsäureverbindungen[52]. Gerade die Fähigkeit der intakten Leber zur Synthese von Campherglucuronsäure ist seit den ersten Versuchen von *Stejskal* u. *Grünwald*[53] des öfteren als geeignete Methode zur Leberfunktionsprüfung vorgeschlagen worden. Von stickstoffhaltigen Produkten sind es Anilin und seine Derivate Indol, Morphin und Antipyrin, die auf diesem Wege wenigstens in einem hohen Prozentsatz entgiftet werden. Die Ausscheidung dieser Substanzen erfolgt vorwiegend durch die Nieren.

Sehr genau studiert auch in bezug auf Bindungsfähigkeit und Konstitution ist die Entgiftungspaarung mit Schwefelsäure. Es sind in der Hauptsache die Phenole und die Derivate des Indols, also die vorwiegend im Darm entstehenden Gifte, die in Gestalt von Ätherschwefelsäuren harnfähig gemacht werden[54]. Dieser von *Baumann*[55] entdeckte Entgiftungsmodus ist namentlich durch *Embden* und *Glässner*[56] an der überlebenden Leber eingehend studiert worden.

Nach *Tauber*[57] erfolgt die chemische Bindung zwischen Phenol und Schwefelderivat nicht an die fertigen Sulfate, sondern an schweflige Säure unter nachfolgender Oxydation. Nach *Lang*[58], welcher bei Gänsen auch nach der Leberexstirpation noch Ätherschwefelsäurebildung fand, erfolgt die Paarung nicht ausschließlich in der Leber, sondern auch in der Darmwand. *Mann* und *Magath*[59] schließen aus ihren Versuchsergebnissen am leberlosen Hund „g a n z e i n d e u t i g", daß die Geschwindigkeit der Kupplung des Phenols an Schwefelsäure durch die Leberexstirpation nur wenig beeinflußt wird.

Die nahen physiologischen Beziehungen des Harnstoffs und der Carbaminsäure zur Leber lassen es wahrscheinlich erscheinen, daß die Entgiftungspaarungen des Harnstoffs mit einer Anzahl aromatischer Substanzen hauptsächlich in der Leber vor sich gehen[60]. Für die Ureide, die bei einigen Aminen und Aminosäuren die Entgiftungsform bilden, muß ein Gleiches angenommen werden.

Die Paarung mit Glykokoll findet nicht nur in der Niere, sondern zu einem großen Teil auch in der Leber statt. Bekannt ist diese Entgiftungsform bei einer Reihe höherer aromatischer Verbindungen als Hippursäure (Benzoylglykokoll). Ob die Bildung von Ammoniumsalzen verschiedener für den Organismus nicht gleichgültiger Säuren als Entgiftungsvorgang angesehen werden kann, ist zweifelhaft. Sichergestellt ist aber[61], daß bei sehr starker Säurebildung (Acidosis) der Harnstoff wieder zerlegt werden kann und dabei Ammoniak zur Neutralisation dieser Säuren abspaltet.

Zu den in der Leber sich abspielenden Entgiftungsvorgängen gehört auch die Substitution giftiger Substanzen mit Alkyl (Methyl- und Äthylgruppen). Hier ist vor allem das Pyridin[62] zu nennen sowie einige Selen- und Tellurverbindungen. Auf der anderen Seite beschreitet die Leber aber auch den umgekehrten Weg, den der Entalkylierung. Trimethylamin und einige Purinbasen[63] werden nach diesem Schema zum Teil abgewandelt.

Daß für die Methylierungsreaktionen bei den Entgiftungsprozessen die L e b e r in erster Linie in Betracht kommt, hat am Beispiel des Chinolins, Pyridins und der Nicotinsäure *Tomita*[64] angenommen, der nach Ausschluß von Pankreas, Milz und Hoden kaum eine Einschränkung dieses Prozesses fand. *Kamei*[65] hat diese Auffassung am Hunde mit *Eck*scher Fistel bestätigen können. Über die genaueren Vorgänge bei der Entgiftung durch Abbau und Paarung in der Leber berichtet *Schüller*[66], welcher bei den Entgiftungspaarungen einen Übergang von lipoidlöslichen in lipoidunlösliche Stoffe annimmt. *Rose* und *Scherwin*[67] haben die *Berczeller*sche Theorie, wonach die Entgiftungen in den Organen mit einer Herabsetzung der Oberflächenaktivität der Gifte einhergehen soll, einer Nachprüfung unterzogen. Bei der Glykokollkupplung von Benzoesäure, Phenylpropionsäure und Zimtsäure konnten sie obige Theorie bestätigen, dagegen nicht für die Halogensubstituierten als Phenacetursäuren ausgeschiedenen Phenylessigsäuren.

Je größer das Verhältnis von Löslichkeit zur Oberflächenspannung ist, desto geringer ist die Aussicht, daß die Entgiftung im Sinne der *Berczeller*schen Theorie verläuft. *Sakurada* und *Sato*[69] führten die Entgiftung durch Abbau, besonders in bezug auf die Ammoniakderivate, auf die Wirksamkeit eines entgiftenden Leberhormons zurück, welches sie „Yakriton" nennen.

Über die antitoxische Wirkung der Leber auf Bakterien und Bakteriengifte ist von *Roger* und seinen Schülern mehrfach gearbeitet worden[69]. Als Maß der Entgiftung wurde von diesem Autor die Lebensdauer von Kaninchen nach intravenöser und intraportaler Injektion von Bakterien benutzt, u. zw. wurden als besonders zweckmäßig Kulturen von Milzbrandbacillen befunden.

Aus der Tabelle geht mit Deutlichkeit die Schutzwirkung der Leber gegenüber lebenden Bakterien hervor:

Versuche an Kaninchen. (Nach *Roger*.)

| Gewicht des Tieres in Grammen | Menge der injizierten Kultur in Kubikmillimetern | Lebensdauer der Tiere nach der Injektion in die | |
|---|---|---|---|
| | | periphere Vene | Pfortader |
| | | in Stunden | |
| 1875 | 5 | 48 | ∞ = überlebend |
| 1660 | 5 | 48 | |
| 1455 | 5 | 48 | ∞ |
| 1660 | 5 | 48 | |
| 2260 | 3 | 56 | ∞ |
| 1995 | 3 | 56 | |
| 2045 | 1·5 | 38 | ∞ |
| 2030 | 1·5 | 38 | |
| 2195 | 7·5 | 38 | 96 |
| 2120 | 8·0 | — | 53 |

Aus der Tabelle geht ferner hervor, daß alle die Tiere, welchen die Bakterienkultur in eine periphere Vene injiziert wurde, innerhalb kurzer Zeit an der Infektion zu grunde gingen, während die von der Pfortader aus vergifteten Tiere, mit Ausnahme von dreien unter 13 Tieren, am Leben blieben. Ähnlich wie das Kaninchen reagiert das Meerschweinchen auf bakterielle Vergiftungen. Die Erfahrungen mit Injektionen von Staphylococcus pyogenes aureus waren ganz gleichartige. Dagegen starben von den mit Streptokokken infizierten Tieren diejenigen am ehesten, welche die Bakterienemulsion durch die Pfortader aufgenommen hatten. Diesen Unterschied in der Wirkung erklärt *Werigo*[70] durch die Wirkung spezifischer Opsonine, während *Tilmant* eine Schutzwirkung specifischer Lipoide zur Erklärung heranzieht[70]. Die Eliminierung der Typhusbacillen durch die Galle auf dem Wege über die Leber ist durch das häufige Vorkommen von Typhusbacillen in der Galle sehr wahrscheinlich gemacht[71]. Nach *Kuczinski*[72] findet man beim experimentellen Fleckfieber des Meerschweinchens in den stark geschwollenen Sternzellen des Reticuloendothels große Mengen Rickettsia Prowazecki (s. ferner: *Opie*, J. of Am. med. ass. 1920, LXXXV, 1533).

Obwohl die Leber als eine der Bildungsstätten der Immunkörper[73] (Alexine, Opsonine) gilt, ist die Wirkung dieses Organs in bezug auf die Entgiftung der Bakterientoxine nicht einheitlich. Durch *Roger* wurde 1887 erstmalig gefunden, daß die Leber die Fäulnisgifte zurückzuhalten vermag. Alkoholische Extrakte von Fäulnisstoffen zeigten auf dem Wege über die Pfortader eine 2—3fach geringere tödliche

Dosis, als wenn man sie in eine periphere Vene einspritzte. Nach *Lauder Brunton* und *Bokerham*[74] wird auch das Diphtherietoxin in der Leber unwirksam gemacht. *Teissier* und *Guinard*[74] sowie *Roger* konnten diesen Befund aber nicht bestätigen. Berücksichtigt man bei diesen bakteriellen Entgiftungen die Bedeutung der Leber für das vom Darmtractus kommende Blut, die ausgebreitete Entwicklung ihres Capillarnetzes, die starke Behaftung mit Reticuloendothelien, so muß man auch in Hinsicht auf die Bakterienentgiftung der Leber eine wichtige Rolle zuerkennen. Gerade der Anteil des reticulo-endothelialen Apparates der Leber an der Abwehr der Infektionserreger ist neuerdings öfters Gegenstand experimenteller Studien gewesen. *Adler* und *Reimann*[75] prüften die Speicherungsfähigkeit des Leberreticuloendothels für Kongorot bei schweren septischen Infektionen. *Berg, Zan* und *Jobling*[76] schließen aus der Anwesenheit anaërober, aus dem Darm stammender Bakterien in der Leber und ihrem Verschwinden in der Galle auf die besondere bactericide Kraft der Galle und der Leber. Zahlreiche Arbeiten[77] beschäftigen sich mit den Beziehungen der Bildung von Agglutininen, Präcipitinen und der Serumantikörper im allgemeinen im Reticuloendothel der Leber, der Milz und des Knochenmarks, wobei zwar der Milz der Hauptanteil zuerteilt wird (*Bieling, Isaac, Siegmund*[77]). Daß das für die Blutgerinnung wichtige Fibrinogen wohl ausschließlich in der Leber gebildet wird, ist eine allgemein anerkannte Anschauung[78].

Eine besonders vielseitige Bedeutung kommt der entgiftenden Funktion der Leber zu in ihrer Eigenschaft als Ablagerungsorgan für toxische Schwermetalle. Wir haben oben gesehen, daß auch Alkaloide dadurch entgiftet werden können, daß sie auf ihrem Wege vom Darm in den allgemeinen Kreislauf in der Leber abgefangen und deponiert werden. *Rothberger* und *Winterberg*[79] haben diese Eigenschaft beim *Eck*-Fistel-Hund am Beispiel des Strychnins gezeigt. Durch *Roger*[80] ist bekannt geworden, daß man den mit Alkaloiden vergifteten Lebern durch geeignete Extraktionsmittel einige Alkaloide wieder in wirksamer Form entziehen kann.

Die Schwermetalle werden fast ausnahmslos in der Leber fixiert und entgiftet, während das Kalium- und Natrium-Ion beinahe ungehindert dieses Organ passiert. Von Anionen werden, selbst in Bindung mit den fixen Alkalien, Brom und Jod in der Leber zurückgehalten. Eisenlactat ist 3mal weniger giftig, wenn man es durch die Pfortader einführt, als wenn man es durch die Armvene oder auch durch den Mastdarm dem Organismus einverleibt[81]. Auf letzterem Wege gelangt es über die Venae spermatica unter Umgehung der Leber direkt in den Kreislauf. Auch Kupferalbuminat verliert auf dem Wege über die Leber die Hälfte seiner Giftigkeit. Die Salze des Quecksilbers, Bleies und Arsens werden in der Leber sehr fest verankert, während Magnesium, Silber und Zink gleich wieder über die Gallenwege abströmen. Das Arsen, das zunächst vorwiegend in der Leber deponiert wird, scheint nach *Cornwall* u. *Mejers*[82] nicht dauernd in diesem Organ liegen zu bleiben, sondern durch Wiederabgabe an das Blut allmählich weiter im Organismus verteilt zu werden. 4 Tage nach einer größeren Salvarsaninjektion findet man in der Milz etwa 12mal soviel As als in der Leber.

Die Größe der Abfangfähigkeit der Leber für einige Metalle geht aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle. (Nach *Roger, Thèse de Paris 1887.*)

| Chemisches Element | Injizierte Menge in Grammen | Menge, gefunden in Grammen in | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Leber | Niere | Milz |
| Silber | 0·018 | 0·12 | 0 | Spuren |
| Platin | 0·0125 | 0·0084 | 0 | Spuren |
| Selen | 0·0125 | 0·0076 | Spuren | 0 |
| Quecksilber | 0·09 | 0·0065 | Spuren | Spuren |
| Kupfer | 0·0125 | 0·0053 | Spuren | 0 |
| Eisen | 0·05 | 0·028 | Spuren | Spuren |

Übersichtstabelle über den Übergang von Metallsalzen in die Galle. (Nach *Roger.*)

| Substanzen | Übergang in | | Autor | |
|---|---|---|---|---|
| | Galle | Urin | | |
| Kupfersulfat | mehr | weniger | *Cl. Bernard, Mosler* | |
| Kupferalbuminat | mehr | weniger | *Felter* und *Ritter* | |
| Bleiacetat | wechselnd | – | *Annuschat* | $^1/_3$ bis $^1/_8$ wird in der Leber retiniert |
| Eisencitrat | ja | – | *Paganussi* | intravenöse Injektion |
| Eisenlactat | ja | – | *Bouchard* und *Roger* | |
| Quecksilber | | | | |
| Salze von Eisen, Magnesium, Antimon, Zinn, Silber und Zink | ja | – | *Autenrieth* und *Zeller* *Lussana* | intradermal |
| Cadmiumsalze | ja | – | *Ularme* | |
| Wismutverbindungen | ja | – | *Brick* | |

Ein großer Teil der Metalle wird im reticuloendothelialen Apparat der Leber abgefangen, falls er in kolloidaler Lösung dem Organismus einverleibt wird. *Duhammel*[83] erbrachte den Nachweis, daß 15 Minuten nach der intravenösen Injektion kolloidaler Lösungen von Silber, Platin, Quecksilber, Eisen und Selen bereits zwei Drittel der injizierten Menge in der Leber wiederzufinden sind, u. zw. fand sich Platin und Silber fast nur in den *Kupffer*schen Sternzellen. Für kolloidale Farbstoffe haben sich ähnliche Verhältnisse ergeben.

Über den chemischen Mechanismus der Metallablagerung in der Leber bestehen die verschiedensten Ansichten. Die Schwermetalle werden teils durch Adsorption gebunden, teils in schwerlösliche organische Verbindungen übergeführt. Nach *Siccardi* und *Roucato*[84] findet sich bei bleivergifteten Hunden das Blei in Metallform in den Sternzellen. Ein Teil der Schwermetalle soll sich mit den Nucleinen zu unlöslichen Salzen verbinden. *Slowotzeff*[85] vertritt die Auffassung, daß die arsenige Säure von den Nucleoalbuminen der Leber gebunden wird.

*v. Vamossy*[86] schließt aus seinen Versuchen, daß Blei und Kupfer als Nucleoalbumin-, Quecksilber als Globulinverbindung in der Leber gestapelt werden. Das Bindungsvermögen der Leber für Schwermetalle steht in direkter Beziehung zum Eiweißreichtum der Leberzelle, während die fettig degenerierte Leber kein Bindungsvermögen für Metalle hat. Doch erscheint mir auch die Ansicht *Rogers*[37] von Bedeutung und neuerdings vielfach gestützt, daß auch der Glykogengehalt der Leberzelle für ihre Entgiftungs- und Bindungsfähigkeit in bezug auf die Metalle wichtig ist.

Aus der Funktion der Leber als Schlackenraster des roten Blutes erhellt ihre bedeutsame Speicherungsfähigkeit für Eisen, die bis zur Höhe von mehreren Grammen erfolgen kann. Die Zufuhrstraße ist dabei gleichgültig, insofern als verfütterte oder intravenös gegebene Eisensalze nach *Gottlieb*[88] sowie nach *Jacobi*[89] und *Zaleski* in gleicher Weise zur Absorption gelangen*. Dabei ist die Eisenspeicherung in den *Kupffer*schen Sternzellen nur eine vorübergehende, während das Eisen in den Leberzellen selbst nach *Arnold*[90] in Form von haltbaren Granula abgelagert wird. Beim Blei erscheint nach *Fischler*[91] die Bindung an Lipoidstoffe vor sich zu gehen, wie ja auch die Lipoidkörper des Nervensystems eine Affinität zum Blei aufweisen (Neuritis saturnina). Vom sonst glatt durch die Leber passierenden Kochsalz weiß man durch *Gross-Schmitzdorf*[92], daß es bei übermäßiger Zufuhr sich in diesem Organ bis zu 1·67% des Organgewichts ablagern kann.

Einer Körperklasse bleibt bei der Besprechung der Abfangfunktion der Leber noch zu gedenken, der eine große Bedeutung für die experimentelle Pathologie der Leber zukommt, das sind das Toluylendiamin und die Hydrazine. Man hat nach *Stadelmann*[93] und *Rothberger* und *Winterberg*[94] beim Toluylendiamin zwei Wirkungen zu unterscheiden, die hämolytische und die ikterogene. Für letztere ist wohl hauptsächlich verantwortlich die besondere Affinität des Toluylendiamins zur Leberzelle, denn diese chemische Substanz wirkt vermöge ihrer specifischen Organotropie gegenüber der Leberzelle vom Portalkreislauf weit giftiger als von den peripheren Venen aus, genau so wie der Phosphor. Eine ähnliche toxische Specifität auf die Leberzellen entfalten auch die Hydrazine. Sie weisen auch entsprechende Vergiftungsfolgen auf. Das ist besonders durch *Fischler*[95] angegeben worden. In diesem Belang sind neu und von großem Interesse die Versuche von *F. Rosenthal* und seinen Mitarbeitern[96], der die starke Giftwirkung gewisser Amine und Hydrazine nicht auf die eingeführten Substanzen, sondern auf deren Umwandlungsprodukte im Organismus, die chemisch sich als Übergang in Hydroxylaminderivate auffassen lassen, zurückführt. Dabei stützt er sich auf Experimente von *Lipschütz,* der nachweist, daß in der überlebenden Hundeleber Anilin in das giftige $\beta$-Phenylhydroxylamin übergeht. *F. Rosenthal* überträgt die deutliche Blutgiftwirkung der N-Oxamine auf die Genese der perniziösen Anämie, stellt aber fest, daß neben der charakteristischen NH · OH-Gruppe, auch die Struktur des Molekülrestes für die Stärke der Wirkung von Bedeutung ist. Im ganzen nehmen *Rosenthal, Wislicki* und *Kollek*[97] an, daß

* Siehe besonders: *Erich Meyer,* Über die Resorption und Ausscheidung des Eisens. Erg. d. Phys. 1906, V, 718 ff. und *E. Starkenstein,* A. f. exp. Path. u. Pharm. 1923, CXXVII, 102.

die Leber im stande ist, aus den Abbauprodukten der Eiweißkörper blutgiftige Oxamine zu bilden. Damit würde sich das Problem der Genese der *Biermer*schen Anämie zu einem Problem des intermediären Aminosäurestoffwechsels erweitern. Es erscheint aber hierbei die Frage der perniziösen Anämie dadurch zunächst kompliziert, daß ein und dasselbe Organ, die Leber, einmal durch chemischen Abbau gewisser Eiweißspaltlinge zur Ursache einer toxischen Anämie, gleichzeitig aber auch, wie einwandfrei durch *Minot* und *Murphy* gezeigt wurde, zum Heilmittel derartiger Erkrankungen wird.

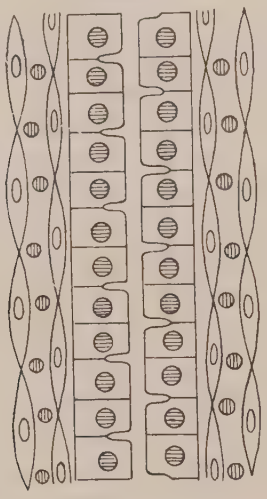
## Physiologie der Entgiftungsvorgänge in der Leber.

Fassen wir das Problem der Entgiftung durch die Leber im weitesten Sinne, indem wir auch die zweiseitig gerichtete regulative Abgabe physiologischer und pathologischer Stoffe an Blut und Galle in die Betrachtung einbeziehen, so bietet zunächst der anatomische Bau des Organs einen eigenartigen Reiz. Die funktionelle Einheit der Leber ist die Leberzelle in Beziehung zum Gallengangsystem. Diese Verbindung ist ausschlaggebend für die Funktion der Leber als Verdauungsdrüse, insofern als mit der Galle ein bedeutsames Sekret an den Darm abgegeben wird. Die Galle wirkt vermöge ihrer physikochemischen Eigenschaften durch Bildung und Aufrechterhalten eines günstigen Milieus für die Fermentwirkung mit einer Wasserstoffionenkonzentration von 7·6—8·4 in gleicher Weise wie mit ihrem Mucin- und Schleimgehalt. Sie liefert in dem Cholesterin und in den Gallensäuren die wesentlichsten Lösungsfaktoren für schwerlösliche Verdauungsprodukte. Durch ihren Fermentgehalt unterstützt die Galle als Sekret die Wirkung des Pankreassaftes.

Wir gehen wohl nicht fehl, wenn der größte Teil dieser für die Verdauung wichtigen Produkte in der Galle der Tätigkeit der Leberzelle zu verdanken ist, wobei zunächst dahingestellt bleiben mag, ob alle diese für die Verdauung wichtigen Substanzen in der Leberzelle synthetisiert werden oder ob nicht ein Teil dieser Stoffe durch die Leberzelle lediglich ausgeschieden wird. Für die Gallensäuren ist die Entstehung in der Leberzelle anzunehmen. Für das Cholesterin ist die Leberzelle dagegen wohl nur Ausscheidungsorgan. Die Beziehungen des Bilirubins zur Leberzelle an sich sind umstritten. Nach *Tanigushi*[98] ist die Leber der Hauptbildungsort des Bilirubins. Nach totaler Leberexstirpation tritt, wie dieser Autor findet, kein experimenteller Ikterus durch Toluylendiamin oder Phenylhydrazin auf. Die Bildungsstätte des Bilirubins in der Leber aber ist das *Kupffer*sche Sternzellensystem[99]. Dieses ist demnach in Hinsicht auf das durch Hydrazingiftwirkung entstehende Bilirubin durch kein Reticuloendothel anderer Organe zu ersetzen, obwohl Bilirubin (indirekt reagierendes nach *Hymans v. d. Bergh*) überall in den Mesenchymzellen aus Hämatin entstehen kann. Der Schleimgehalt der Galle entstammt den ausführenden Gallenwegen. Die regelmäßig oder auch nur zeitweilig in der Galle vorhandenen anorganischen Bestandteile, wie Fe, Ca, Na, K, sind naturgemäß zunächst als Ausscheidungsstoffe des Systems Reticulum-Leberzelle anzusehen, wenn man nicht annehmen will, daß von den Capillaren des Wundernetzes bzw. deren Endothelschläuchen besondere direkte Verbindungen zu den Gallen-

gängen, unter Umgehung der Leberzellen, bestehen. Obwohl in der pathologisch veränderten Leber anatomisch nachweisbare Defekte vorhanden sind, die eine solche irreguläre Passage erklären könnten (s. bei *Eppinger*, in Bethe-Bergmann, Handbuch III), spricht bei der strukturell unverletzten Leber nichts für diese direkte Verbindung zwischen Gefäßendothel (Reticuloendothel) und Gallengängen unter Umgehung der Leberzellen. Vielleicht reichen vereinzelt die von *Rössle* als Tapeziernägel bezeichneten Fortsätze der Sternzellen (Fig. 2) direkt bis an die intercellulären Seitenbalken der centralen Gallenkanälchen. Aber eine solche Verbindung ist nicht als Regel zu werten. In der Regel liegen zwischen Pfortaderblutstrom und Gallencapillaren nacheinander: Gefäßendothel, Lymphraum und Leberzelle[100].

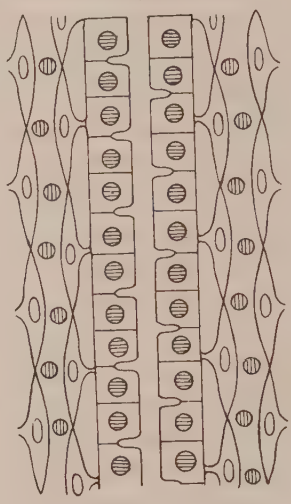
Fig. 1.



*1 2 1 3 4 5*

(Nach *Eppinger*.)

Fig. 2.



*1 2 1 3 4 5*

(Nach *Rosenthal* [*Rössle*].)

Von links nach rechts.

*1* Reticuloendothel; *2* Capillare (Blut); *3* Lymphraum; *4* Leberzellbalken; *5* Gallencapillar.

Durch diese Anordnung wird die enge Beziehung zwischen Leberzelle und Gallencapillaren, die nach *Braus* die drüsige Einheit des Organs darstellt, besonders unterstrichen.

In den letzten Jahren ist vor allem durch *Aschoff* und seine Schule die Bedeutung der Gefäßendothelien des Wundernetzes auch in der Leber für die Funktion der an diesen Gebilden reichen Organe hervorgehoben worden. Diesen Zellen, die wir in der Leber in Gestalt der von *Kupffer* entdeckten Sternzellen besonders häufig antreffen, soll in erster Linie die Aufgabe einer Schutzphagocytose zufallen. Darüber hinaus sprechen *Aschoff, Eppinger, Hymans v. d. Bergh* dem Reticuloendothel (R. E.) eine besondere Bedeutung für die Bilirubinbildung und damit für die Entstehung des Ikterus zu. Wir bewegen uns hier auf einem auch zur Zeit noch heißumstrittenen Gebiet, welches zugleich von großer Bedeutung für die Ansichten über die entgiftende Funktion der Leber ist. *Braus* lehnt die ausschließliche Bedeutung der Sternzellen für den hämatogenen oder dynamischen Ikterus ab, *Lubarsch* hält selbst den anhepatogenen Ikterus durch die Tätigkeit des R. E. für unbewiesen, da ja die Bilirubinbildung

in Blutextravasaten ohne Mitwirkung der Sternzellen vor sich geht. Hierbei ist zu sagen, daß nach neueren Ansichten im Organismus außerhalb der Leber nicht nur die Reticuloendothelien, sondern überhaupt die vom Mesenchym abstammenden Zellen in der Lage sind, aus Hämatin Bilirubin zu bilden (z. B. *Hymans v. d. Bergh*[101]). Damit wäre gleichzeitig die Umwandlung von Blut- in Gallenfarbstoff in Blutextravasaten, z. B. der Haut, erklärt. Weiterhin ist es fraglich, ob die als Reticuloendothel bezeichneten Zellgruppen, die sich in der Leber, den Lymphdrüsen und besonders in der Milz finden, in allen diesen Organen qualitativ die gleichen Funktionen haben. Für die *Kupffer*schen Sternzellen in der Leber läßt sich immerhin eine enge Beziehung zur Leberzelle und damit eine funktionelle Einstellung auf die speziellen Anforderungen der Leberzellen konstruieren. Ein Gleiches läßt sich für das Sternzellensystem der Milz und der Lymphdrüsen annehmen. Wir hätten es demnach mit einer durch den Organzellverband bedingten specifischen funktionellen Änderung eines hinsichtlich der Abstammung einheitlichen Zellkomplexes zu tun, wobei die ursprüngliche Leistung, die Phagocytose, erhalten ist. Aber diese Phagocytose würde sich in der Milz z. B. auf das Abfangen und die Vernichtung vital geschädigter Erythrocyten konzentrieren, in der Leber aber auf alle Stoffe, welche durch die Leberzellen entgiftet oder ausgeschieden werden können, die, mit anderen Worten, gallefähig, d. h. Syncholica (*Brugsch*) sind.

In diesem Sinne entscheidet dann allerdings entgegen der Ansicht *Schillings*[102] die Endothelzelle, d. h. die Sternzelle, über die Specifität eines Organs, wenn auch nur bezüglich einer unter mehreren Funktionen. Dies zeigt sich auffällig dann, wenn infolge eines pathologischen Prozesses im Organismus die Leber eine bisher allgemein weniger hervortretende Funktion des R. E. um ein Vielfaches steigern muß. Das ist z. B. der Fall bei Überschwemmung des Kreislaufs mit Fremdstoffen in fester, kolloidaler oder gelöster Form oder auch mit körpereigenen Zerfallsprodukten. So findet man bei der intravenösen Injektion von Tusche oder von kolloidalen Metallen vielfach die Sternzellen der Leber auch der Zahl nach vermehrt.

*Nathan*[103] gibt an, daß das Reticuloendothel der Leber bei besonderer Beanspruchung, z. B. bei Immunisierungsvorgängen, mächtig proliferieren kann, ja daß sich dabei ganze Zellnester bilden, während in normalen Lebern nur vereinzelte Sternzellen sichtbar sind. Ähnliches zeigt sich bei erhöhtem Blutzerfall. In bezug auf die Qualität der vom Reticuloendothel aufgenommenen Substanzen steht fest, daß die Sternzellen wahllos alles aus dem Blutstrom herausfischen; Zelltrümmer, Farbstoffe in Körnchen und in Lösung, Metalle, Tusche, Protozoen, Bakterien, Fett. Selbst in der überlebenden Leber phagocytieren die *Kupffer*schen Sternzellen, wie *v. Skramlik* und *Hünermann*[104] zeigen konnten, noch blitzartig schnell. *Kupffer* führte bereits den Nachweis, daß seine Sternzellen in der Leber auch in Lösung befindliche Stoffe aus dem Blutstrom zu eliminieren und zu speichern vermögen, so Harnstoff, Hämoglobin, Eisensalze, Cholesterin und Fette.

Ob die im Reticuloendothel aufgespeicherten Stoffe in allen Fällen an die Leberzellen weitergeleitet werden, ist eine andere Frage. Für das Bilirubin und das Eisen wissen wir durch *Brugsch* und Mitarbeiter[105], daß beide Stoffe fast genau in der im Hämin vorkommenden prozentualen Zusammensetzung in der Galle

erscheinen. Für das Cholesterin und die Gallensäuren müssen wir nach neueren Untersuchungen einen gleichen, fast quantitativen Ausscheidungsmodus annehmen. Aber ein Teil der in den Sternzellen gespeicherten Substanzen wird sicher nicht an die Leberzellen weitergeleitet, wie aus der auffälligen Verschiedenheit in der Verteilung solcher Stoffe auf Leber- und Sternzelle hervorgeht. Oft bleiben die Fremdstoffe sehr lange im Reticuloendothel liegen, um dann allmählich wieder an die Blutbahn abgegeben zu werden und den Organismus endgültig über die Nieren zu verlassen. Das ist der Fall für eine Reihe von giftigen Schwermetallen und hierin liegt ein bedeutungsvoller Entgiftungsmodus. Ob eine Substanz den Weg von der Pfortaderblutbahn über die *Kupffer*sche Sternzelle zur Leberzelle und zur Galle findet, darüber entscheiden eine Reihe physikalisch-chemischer und chemischer Eigenschaften. Durch *Petow* und *Witkower*[106] wissen wir, daß der $p_H$ der Sternzellen in der Leber auf der sauren, der der Leberzellen mehr auf der alkalischen Seite liegt. Der Stoffaustausch zwischen beiden Systemen unterliegt somit auch elektrosmotischen bzw. kataphoretischen Prozessen. *Bennhold*[107] führt den Nachweis, daß die Farbstoffdiffusion besonders auch des Bilirubins unter dem Einfluß der Zusammensetzung der Eiweißkörper des Diffusionsmittels steht. Albumine fördern, Globuline hemmen die Diffusion bestimmter Farbstoffe durch Gelatinegele. Auch diese Versuche lassen sich auf den Stoffaustausch im Lebersystem übertragen. Es ist wahrscheinlich, daß für die Wegrichtung eines Stoffes innerhalb dieses Systems bedeutungsvoll ist die Lipoidlöslichkeit (Cholesterin), die chemische Verwandtschaft zum Glykogen sowie die Bindungsfähigkeit an Gallensäuren. Letzteres gilt beispielsweise für das Cystin, das nach *Hunters* und *Eagles*[108] mit der Bildung von Taurocholsäure in Verbindung gebracht werden muß. Wir werden auf den bedeutungsvollen chemischen Teil dieser Frage später bei der systematischen Betrachtung der Ausscheidungsvorgänge näher eingehen. Daß auch die Strömungsverhältnisse innerhalb der verschiedenen Gefäßgebiete der Leber für die Größe der Resorption durch die Endothelien, insbesondere der *Kupffer*schen Sternzellen, sowie für den Transport der resorbierten Substanzen durch das Leberzellsystem von Bedeutung sein müssen, leuchtet ein. So hat *Eppinger*[109] die Entstehung des Ikterus durch eine rückläufige Strömung ikterogener Substanzen infolge eines Verschlusses der Gallengänge durch Gallenthromben zu erklären versucht. *Rous*[110] findet aber, daß man drei Viertel sämtlicher Gallengänge unterbinden kann, ohne daß ein klinisch erkennbares, dem Ikterus ähnliches Krankheitsbild entsteht. Die Bedeutung der Lebervenensperre für die Flüssigkeitsbewegung innerhalb des gesamten Kreislaufes ist durch *Mautner*[111] und *Pick*[112] besonders beleuchtet worden, während *Widal* durch seine Leberchoktherapie die Verdauungsleukocytose und die damit im Zusammenhang stehenden Erscheinungen zum Teil auf Veränderungen der Weite im Gefäßsystem der Leber zurückführt. *Mautner*[113] glaubt, daß durch Kontraktion der mit Ringmuskelfasern versehenen Endverzweigungen der Vena hepatica eine Sperrvorrichtung in Tätigkeit gesetzt wird, die das Herz vor Blutüberfüllung schützt und anderseits der Leber (d. h. dem Sternzellenapparat) die Möglichkeit gibt, giftige Substanzen aus dem Blute zu eliminieren. Nach *Leffler* und *Nordmann*[111] ist eine starke Verengung der venösen Strombahn in der Leber erforderlich, damit die Leberzellen Fett speichern. So ist bei der Phosphorvergiftung überall da Fett

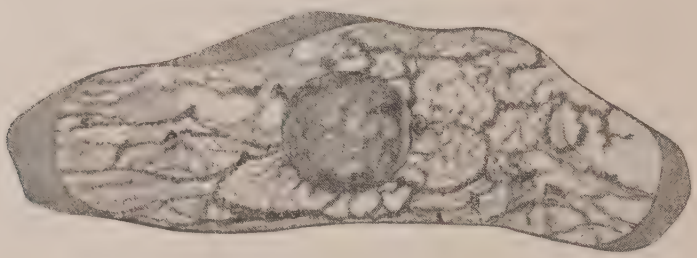
eingelagert, wo die Capillaren verengt erscheinen. Nach diesen Autoren ist auch die Größe der Ablagerung fremder Speicherstoffe in den Sternzellen von der Veränderung der Weite der Lebergefäße (Lebervenen) und der Geschwindigkeit des Blutstromes abhängig. *Yukujwo Abe*[115] hat bei Kaninchen und Küken nachweisen können, daß auch die Lymphbildung in der Leber in ihrer Menge abhängig ist von der Verengung der Lebergefäße, die experimentell durch typische Lymphagoga hervorgerufen werden kann. Über die topographischen Beziehungen zwischen dem Wundernetz der Pfortadercapillaren und ihrer Wandung einerseits und den Leberzellen anderseits findet man eine gute moderne Übersicht bei *Pratt*[116]. In Versuchen an Kaninchen, denen Tuschelösungen intraportal eingespritzt worden war, konnte gezeigt werden, daß die Capillaren der Leber geschlossene Wandungen besitzen, welche von nahe aneinanderliegenden Endothelzellen gebildet werden und an der Außenseite von Gitter- und Bindegewebsfasern umgeben sind. Diese Wände sind für Tusche auch unter erhöhtem Injektionsdruck undurchlässig. Um die Capillaren herum liegt eine Lymphscheide*. Die *Kupffer*schen Sternzellen liegen der Innenwand der Capillaren direkt auf. An der der Capillare abgewandten Seite der Lymphscheide liegt der zugehörige Leberzellbalken. *De Haan* und *Hockstra*[117] vertreten die Auffassung, daß die *Kupffer*schen Sternzellen in der Leber ein zusammenhängendes Reticulum syncytialen Charakters bilden, dessen Elementarzellen vermutlich aus dem Blute zurückgehaltene Wanderzellen sind: Wohl haben die Sternzellen für die phagocytären Vorgänge große Bedeutung, aber durch ihr lückenreiches Netzwerk hindurch sei ein direkter Austausch zwischen Blut- und Leberzellen unter Umgehung des R. E. möglich und auch wahrscheinlich. Nach dieser Richtung liegen auch die Versuchsergebnisse von *Jaffe* und *Bermann*[118], die die fettresorbierende Funktion der Hundeleber mittels der Ölprobe studierten. Hierbei ließ sich hinsichtlich der Fettspeicherung kein Unterschied zwischen Sternzellen und Leberzellen feststellen. Das scheint uns ein Zeichen dafür, daß außerhalb des Reticuloendothels noch direkte Verbindungen zwischen Blutcapillaren und Leberzellen bestehen müssen. Dies kann aber wiederum nur dann der Fall sein, wenn die pericapillären Lymphsinus nicht als ein in sich geschlossener kontinuierlicher röhrenartiger Raum die Wundernetze einschließen, sondern wenn Endothelzellen und Leberzellen sich an manchen Stellen berühren.

Über den cellulären Mechanismus der Sekretionstätigkeit der Leberzelle am Beispiel der Gallensekretion berichten *Cramer* und *Ludfort*[119]. Die Leberzellen sind bezüglich ihrer Funktion bipolar gerichtet. Die äußere Sekretion erfolgt in Richtung der Gallencapillaren, die innere in Richtung der Centralvene. Als Leitsystem für die Sekretionsrichtung dient der *Golgi*-Apparat. Unter *Golgi*scher Apparatur[120] oder *Golgi*schem Binnennetz versteht man histologisch z. B. durch Osmiumsäure darstellbare Gebilde netzartiger Struktur, die sich vornehmlich innerhalb der Zellen der Verdauungsdrüsen finden. *Stropeni*[121] war der erste, der ein *Golgi*sches Binnennetz in den Leberzellen nachweisen konnte. Der *Golgi*sche Apparat in der Leberzelle erinnert in bezug auf sein funktionelles Verhalten in vielem den *Holmgren*schen[122] Kanälen in den Becherzellen sowie in den serösen

* Eine ausgezeichnete Darstellung dieser anatomischen Beziehungen findet man bei Braus, Lehrbuch II, S. 332. Berlin 1924.

Zellen der Verdauungsdrüsen. Doch ist noch nicht entschieden, ob er in der Leber mit den intracellulären Gallencapillaren in Beziehung steht. *Holmgren*[122] selbst vertritt die Ansicht, daß die Binnennetze, insbesondere die Netzbalken (Trophospongien, herrührend von der histochemischen Darstellungsmethode mit Bromsilber), mit den Saftkanälchen identisch seien.

Fig. 3.



Protoplasmastruktur einer Leberzelle von Proteus 1000 : 1.
(Nach *Heidenhain*.)

Die eine Modifikation der *Golgi*schen Stränge liegt als feines Netzwerk neben und um den Zellkern, während der größere Anteil in Form gröberer Stränge an der Peripherie des Zelleibes direkt mit den Gallencapillaren in Verbindung steht. Während des Gallensekretionsprozesses verbreitern sich zunächst diese Stränge und zerfallen dann in einzelne Fragmente, welche bis zur Peripherie der Zelle reichen und hier ihren Inhalt in die Gallencapillaren ergießen. Von Bedeutung erscheint uns, daß diese *Golgi*-Apparate nur darstellbar sind, wenn die Leberzelle kein Glykogen enthält. Anders muß sie erst durch künstliche Mittel vom Glykogen befreit werden. Auch *Forsgren*[123] findet einen Antagonismus zwischen Gallenproduktion in der Leberzelle und ihrem Glykogengehalt. Ist die Leberzelle reichlich mit Glykogen beladen, so ist sie arm an Gallebestandteilen und umgekehrt. Zudem findet derselbe Autor ebenfalls die Gallenbestandteile an der Zellperipherie. *Forsgren* schließt aus seinen Ergebnissen auf einen periodischen Ablauf der Leberzellfunktion, indem Glykogenablagerung und Gallenbildung stetig miteinander abwechseln.

Betrachten wir nunmehr gesondert den Anteil der Zellelemente der Leber an den Entgiftungsvorgängen, so kommt dem reticuloendothelialen Apparat der Leber, d. h. in der Hauptsache den *Kupffer*schen Sternzellen, wie oben gesagt, als wesentlichste Eigenschaft die Speicherungsfähigkeit für eine große Reihe von Substanzen zu. Speicherungsfähig in diesem Sinne sind größtenteils:

I. Kolloide, u. zw. Farbstoffe, die saure oder anodische Eigenschaften besitzen

Hierher gehören nach *Goldmann*[124], *Schulemann*[125] und *v. Moellendorf*[126]: Carmin, Trypanblau, Pyrrotblau und Scaminblau.

II. Kolloidale Metalle in Gestalt ihrer Hydrosole[127]: wie Goldsol, Collargol, Cuprocollargol, Elektroferrol und Ferrum oxydatum saccharatum.

III. Biokolloide, wie Lipoide, Cholesterin, Hämoglobin, sowie artfremdes Eiweiß und Fett[128].

IV. Corpusculare Elemente, wie: biologische Pigmente, Tusche, Blutkörperchen, sowie ihre Trümmer, artfremde Blutzellen, Bakterien und Protozoen[129].

Der Speicherungsvorgang beruht teils auf physikalisch-chemischen Prozessen: Diffusion, Kataphorese, teils auf chemischen Affinitäten. Die Art des Eindringens

in die Sternzellen kann mit der Entfernung von der Zelloberfläche sich mit der jeweilig erreichten Plasmaschicht qualitativ ändern. In dieser Beziehung haben gerade die von *v. Moellendorf*[130] und *Becher*[131] studierten Vitalfärbungen einiges Licht gebracht. *v. Moellendorf* hat gezeigt, daß ein Teil der Farbstoffe, so namentlich die sauren Substanzen innerhalb der Reticulocyten in den zwischen den lebenswichtigen Plasmateilen verlaufenden Saftkanälchen gespeichert werden. Neben dem elektrischen Verhalten der zu speichernden Stoffe übt, wie besonders durch *Schulemann*[132] gezeigt wurde, ihr Dispersitätsgrad einen wesentlichen Einfluß aus. *Boerner-Patzelt*[133] konnte am Ferrum oxyd. saccharat. zeigen, wie mit wechselnder Dispersität des Präparates die Speicherungsfähigkeit, Speicherungsart und Verteilung wechselte. Weiter ist das Diffusionsvermögen maßgeblich für den Speicherungseffekt. Und schließlich ist der funktionelle Zustand der speichernden Reticulumzelle von ausschlaggebender Bedeutung. So kann man durch hyperämisierende Prozesse, die Speicherung von Farbstoffen um ein Mehrfaches steigern. Bekannt ist die gesteigerte Vitalfärbbarkeit in allen entzündlich veränderten Geweben. *Kuczynski*[134] konnte zeigen, daß Zustandänderungen der Zellen infolge veränderter Ernährung den Speicherungsvorgang wesentlich beeinflussen. *v. Moellendorf*[135] führte den Nachweis, daß die Schädigung der Zellatmung (oxydo-reduktiver Stoffwechsel) durch Arsen sowie durch Gefäß- oder Nervendurchtrennung die Aufnahmefähigkeit für Neutralrot steigert.

Im engsten Zusammenhang mit der phagocytären Speicherungsfähigkeit der *Kupffer*schen Sternzellen steht ihre Rolle bei der Blutmauserung, die besonders von *Eppinger*[136] studiert wurde. Nach *Eppinger* ist das Leben und Sterben der Erythrocyten an ein eng ineinanderarbeitendes, aus Knochenmark, Milz und Leber bestehendes System geknüpft. Die in der Milz geschädigten, gealterten Erythrocyten verfallen im reticuloendothelialen Apparat der Milz und in den *Kupffer*schen Sternzellen der Leber der Phagocytose. Aus dem Hämoglobin wird Eisen in der zweiwertigen Form zunächst abgespalten, der Farbstoffanteil verfällt dem Abbau zu Bilirubin. In der zweiwertigen Form ist das Eisen zum Aufbau von neuem Blutfarbstoff sowie als Überträger von Sauerstoff bei der Zellatmung geeignet. Der Überschuß wird über das dreiwertige Ferrieisen ausscheidungsfähig gemacht. Maßgebend für den Hämoglobinabbau und den Eisenstoffwechsel ist in erster Linie das reticuloendotheliale System der Milz, erst wenn diese die Arbeit nicht mehr bewältigen kann, soll nach *M. B. Schmidt*[137] das Sternzellensystem der Leber ergänzend eintreten. Hierfür würde sprechen, daß nach der Wegnahme der Milz man beim Menschen bereits nach einigen Wochen in der Leber von den *Kupffer*schen Sternzellen ausgehende starke Zellwucherungen antrifft (*M. B. Schmidt*[137], *Lepehne*[138]). Nach *Seifert*[139] ist diese Ersatzfunktion des neu gebildeten Leber reticuloendothels zwar qualitativ vollwertig, aber sie reicht quantitativ nicht an die Leistung der eigentlichen *Kupffer*schen Zellen heran.

Auch im Lipoidstoffwechsel insonderheit für den Cholesterinhaushalt haben die *Kupffer*schen Sternzellen in der Leber eine wichtige Bedeutung. Hier ist die Leber das den Cholesterinspiegel aufrecht haltende Organ, indem z. B. vermehrt zugeführtes Cholesterin durch die Galle ausgeschieden wird. Ist die Leberzelle und das ihr vorgeschaltete Sternzellensystem geschädigt, wie z. B. bei Lebercirrhosen, so fällt die Regulation fort: es tritt eine deutliche Hypercholesterinämie

ein[140]. Ob dem Leberreticuloendothel für den oxydativen Eiweißabbau besondere Bedeutung zukommt, wie es mancherseits angenommen wird[141], ist fraglich, da die Umsetzungsreaktionen im Kohlenhydratstoffwechsel sich in den Leberzellen vollziehen und man für das Eiweiß wohl ein Gleiches annehmen muß. Das ist von Bedeutung deshalb, weil beim Eiweißabbau intermediär giftige Substanzen entstehen können, aber bei intakter Leber nicht in Erscheinung treten.

Ebenfalls in die Reihe der Entgiftungsvorgänge durch das Reticuloendothel der Leber gehört seine Funktion bei der Immunkörperbildung und den Abwehrvorgängen. So werden, wie erwähnt, neben den Bakterien auch Protozoen aus dem Blut von den *Kupffer*schen Sternzellen abgefangen und phagocytiert. Nach *Gaskell* und *Millar* findet man sowohl Tropicaparasiten und Leishmaniana in den Endothelzellen der Leber gespeichert. *Standenath*[142] hat den Nachweis erbracht, daß auch die Präcipitinbildung und überhaupt die Antikörperbildung zu einem Teil an das Reticuloendothel der Leber gebunden ist.

Eine Reihe neuerer Arbeiten[143] haben die für die Entgiftungsvorgänge wichtige Tatsache zutage gefördert, daß die sog. Blockierung des Reticuloendothels der Leber durch kolloidale Teilchen keine wesentliche Beschränkung des Stapelungsvermögens nach sich zieht. Das gilt auch für die Regulation des Blutspiegels. *Rosenthal*, *Moses* und *Petsol*[144] konnten zeigen, daß trotz stärkster Stapelung von Tusche und Eisen in den Sternzellen auch bei übermäßiger Cholesterinzufuhr der Blutcholesterinspiegel glatt ausgeglichen wird. Wir selbst möchten annehmen, daß hiermit ein indirekter Beweis für die bevorzugte Beteiligung der Leberzellen an dieser Regulation gegeben ist.

Wenn wir so den Reticuloendothelien in der Leber als Hauptarbeit die Entgiftung durch Abfangen, Phagocytose und chemischen Abbau zuerkennen müssen, so ist für den chemischen Umbau und die Synthese in der Hauptsache die Leberzelle verantwortlich. In ihr findet die Mehrzahl aller im ersten Teil dieser Übersicht angeführten Entgiftungskupplungen und Synthesen statt. Wir neigen zu der Ansicht, daß für diese chemischen Prozesse die Anwesenheit von Glykogen, sei es als Schutz, sei es als Arbeitssubstanz, als Brennmaterial der Zelle, notwendig ist. Die Leberzelle leistet synthetisch genau soviel, wie sie durch vorhandenes Glykogen zu leisten in der Lage ist. Ist der Glykogenvorrat verzehrt, so stellt sie ihre Leistung im Moment auf die Ausscheidung um. Dies erscheint uns der Sinn dafür, daß, wie oben gezeigt worden ist, erst die glykogenfreie Leberzelle Galle innerhalb der durch das Zellplasma führenden Kanälchen bildet und abfließen läßt. In gleicher Weise vollzieht sich auch die Stapelung vom Fett[145] und die Bildung von Aceton erst bei entsprechender Glykogenverarmung im Sinne des Glykogenverbrauches. So finden *Fischer* und *Hjarre*[146], daß die glykogenreiche Leber toxische Einflüsse wie die Chloroformschädigung leichter überwindet als die glykogenarme, welche sehr bald mit centraler Läppchennekrose reagiert. Auch die schädlichen Stoffe des Eiweiß- und Kohlenhydratstoffwechsels werden von der glykogenreichen Leber leichter bewältigt. Auf dieser von den verschiedensten Seiten gemachten Erkenntnis beruht die heute übliche Therapie der Glykogenanreicherung bei toxisch gefährdeten Lebern (s. *Brugsch*). *Frank* und *Förster*[147] haben in Ergänzung der *Fischler*schen Versuche gefunden, daß auch die toxische Wirkung des Morphins umgekehrt pro-

portional dem jeweiligen Gehalt der Leberzellen an Glykogen verläuft. Mit einer sinnreichen Methode hat *Forsgren*[148] den Antagonismus zwischen Glykogengehalt und Gehalt der Leberzellen an Gallensäuren nachgewiesen. Er benutzt dazu die histochemische Fällung der letzteren mit Bariumchlorid und die Färbbarkeit der gefällten Bariumverbindungen mit sauren Farbstoffen. Dabei hat sich gezeigt, daß die Glykogenbildung innerhalb der Leberzelle central vom Zellkern her erfolgt, während die Ausscheidung der umgebildeten Stoffe, z. B. der Gallensäuren, zunächst am Rande in Gestalt von Sekretgranula vor sich geht. *Honda*[150] scheint durch seine Versuche zur Ansicht gelangt zu sein, daß der Glykogenschwund aus der Leberzelle und damit die Schädigung ihrer entgiftenden Funktion auch abhängig ist von der Anwesenheit und Reizwirkung guanidinartiger Substanzen.

Die specifische Rolle der Leberzelle bei den Entgiftungsreaktionen im Gegensatz zu dem durch die *Kupffer*schen Sternzellen vertretenen reticuloendothelialen Apparat des Organismus läßt sich experimentell am besten erweisen durch die vollständige Ausschaltung der Leber aus dem Organismus, wobei ein Teil des Reticuloendothels, z. B. der Milz, specifisch funktionsfähig erhalten bleibt. Es genügt nach unserer Ansicht nicht, den Ablauf der Entgiftungsvorgänge nach der Ausschaltung des portalen Leberkreislaufs mittels der *Eck*schen Fistel (*Fischer* und Mitarbeiter) zu studieren, denn hierbei bleibt der lebenswichtige Kreislauf: Leberarterie—Lebervene bestehen, dessen Unterbindung zur Lebernekrose führt[150]. Vielmehr muß man nach dem Vorgange von *Mann* und *Magath*[151] die Leber vollständig exstirpieren. *Mann* und *Magath* haben bei ihrer Versuchsanordnung zunächst nur Stichproben zur sog. entgiftenden Funktion der Leber gemacht. Dabei finden sie, daß die Geschwindigkeit der Entgiftung von Phenolen beim Hunde durch Kupplung mit Schwefelsäure durch die totale Leberexstirpation nur w e n i g beeinflußt wird. „Es ist jedoch zu betonen, daß, da die Methode, Phenol im Blute zu bestimmen, keine ganz befriedigende ist, die Resultate nicht als endgültig anzusehen sind."

Über die Entgiftung durch die Leber im allgemeinen sagen diese Autoren: „Es besteht jedoch noch die Möglichkeit, daß die Leber diese Funktion hat, und es ist möglich, daß die Symptome und der Tod, welche nach der Hepatektomie eintreten, von dem Verlust dieser Funktion herrühren."

Mit Bezug auf die stickstoffhaltigen Substanzen zeigt aber der Organismus nach Hepatektomie wesentliche Funktionsstörungen. So hört nach Leberexstirpation die meßbare Harnstoffbildung vollständig auf, gleichzeitig erfolgt eine Zunahme des Blutammoniaks. Auch der Harnsäuregehalt des Blutes steigt beim leberlosen Hund an[152]. Schon 1 Stunde nach der Operation beträgt $\overline{U}$ 5—8 *mg*/% gegen 3—4 *mg*/% im Normalfall. Kreatinin und Aminosäuren im Blut zeigen ähnliche prozentuale Zunahmen[154]. Alle diese Ergebnisse sind als vorläufige Beobachtungen zu buchen, und es ist wahrscheinlich, daß man im Verlaufe weiterer Untersuchungen fast alle chemischen Entgiftungsreaktionen, die im I. Teil dieser Übersicht dargestellt sind, als eine specifische Funktion der Leberzelle auch mit der Methode der Leberexstirpation wird nachweisen können. Auf die Störung der entgiftenden Funktion der Leberzellen bei deren Erkrankung oder Schädigung wird weiter unten eingegangen.

## Die Leber als Blutspiegelregulator.

Mit der Abfangfunktion des *Kupffer*schen Sternzellenapparates sowie überhaupt mit der Entgiftungsreaktion der Leber aufs engste verknüpft ist ihre Aufgabe, die Zusammensetzung des Blutes, besonders in bezug auf die sog. Blutspiegelsubstanzen, aufrechtzuerhalten. Der Sinn der Blutspiegelregulation ist wohl der, den Zellen des Körpergewebes die zu ihrer vollen Funktion erforderlichen chemischen Stoffe in einer optimalen Konzentration anzubieten. Hierbei sind chemische und physikalisch-chemische (elektrische, osmoregulatorische u. s. f.) Faktoren tätig. Da jede Verschiebung einzelner Substanzen innerhalb des Blutes eine Störung des optimal wirksamen Milieus auch in Hinsicht auf das Gesetz der chemischen Massenwirkung hervorruft, so bedeutet sie eine Schädigung. Ihr Ausgleich ist demnach eine Entgiftungsfunktion. Dabei braucht die Substanz an sich nicht einmal eine direkte Giftwirkung zu entfalten. Das Mehr oder Weniger ihrer Anwesenheit genügt bereits, ein sorgfältig austariertes Gemenge zu dekompensieren. Indem also die Leber im Verein mit ihrem Gegenpol, der Niere, für die Aufrechterhaltung des Blutspiegels sorgt, vollführt sie Entgiftungsreaktionen. Diese regulierende Funktion gilt nicht nur für lebens- und stoffwechselwichtige Substanzen. Sie besteht ebensosehr für die zeitweilig das Blut überschwemmenden Abfallprodukte des Stoffwechsels und für alle Zellgifte. Wenn wir zunächst absehen von allen mit dem Pfortaderblut der Leber vom Darmtractus zugeführten körperfremden Stoffen, so bedeutet das Abfangen von parenteral einströmenden Stoffwechsel- und Zellgiften durch das Reticuloendothel einen wesentlichen Schutz des Organismus. Diesem Abfangmechanismus unterliegt fast alles, was nicht binnen kürzester Zeit durch die Nieren den Organismus verlassen kann. Viele der hierhergehörigen Fremdstoffe, die wir oben näher charakterisiert haben, sind aus chemischen oder physikalischen Gründen ungeeignet, durch das Filtersystem der Leber hindurch an die Galle abgegeben zu werden. Sie sind nicht gallefähig, d. h. keine Syncholica[154]. Solche Substanzen werden dann allmählich von den *Kupffer*schen Sternzellen aus in ungiftiger Quote an das Blut abgegeben und zur Niere geführt. Hier verlassen sie den Körper. Sie sind Synurica[154]. Ausschließlich Syncholica oder Synurica sind nur wenige Stoffe; die meisten sind je nach ihrem chemischen Verhalten Syncholica und Synurica zugleich, d. h. sie sind befähigt, sowohl das Leber- als das Nierenfilter zu passieren. Was aber die entgiftende Funktion des Leberreticuloendothels besonders auszeichnet, ist die Eigenschaft, synurische Giftstoffe, die in größerer Menge ins Blut gelangt sind, alsbald zu speichern und sie entsprechend ihrer Ausscheidungsfähigkeit durch die Nieren dosiert wieder an den Kreislauf abzugeben, so daß sie nach der anfänglich kurzen Überschwemmung des Blutes nur in bestimmter unschädlicher Spiegelhöhe im strömenden Blut kreisen, bis sie ganz eliminiert sind. Nach diesem Modus verlassen eine ganze Reihe intravenös und parenteral eingeführter Arzneimittel und Gifte (z. B. Blei) sowie viele Abfallstoffe den Organismus.

Aber auch in bezug auf die stoffwechselwichtigen Substanzen übt das Lebersystem einen regulierenden Einfluß aus, der in vielem an die Entgiftungsreaktionen erinnert. Abgesehen davon, daß auch lebenswichtige chemische Bestandteile durch eine über die normale Konzentrationsbreite hinausreichende An-

sammlung im Blut physikalisch-chemische Störungen des Stoffaustausches auslösen können, besteht bei einer abnormen Überflutung des Kreislaufes mit einer an sich unentbehrlichen Nährsubstanz die Möglichkeit unphysiologischer, d. h. giftiger Wirkung auf die Zellen. Das gilt z. B. für hohe Konzentrationen der Blutglukose, die osmotisch zur Austrocknung des Gewebes und zu erheblichen Änderungen im Mineralstoffwechsel führt[155] und die in der Norm am schnellsten mit Hilfe der Leberzelle ausgeglichen wird[156]. Hierher gehört auch die von *Beckmann*[157] studierte außerordentlich feine, den Ionenausgleich und den Wasserhaushalt regulierende Funktion der Leber. Daß die Regulation des Blutzuckers und die damit zusammenhängenden Regulationen in der Hauptsache von der Leber aus erfolgen, haben neuerdings *Bollmann, Mann* u. *Magath*[158] dadurch eindeutig bewiesen, daß nach Leberexstirpation das noch reichlich vorhandene Muskelglykogen sich am Blutzuckerausgleich gar nicht beteiligt. Die Regulation der mit dem Kohlenhydratstoffwechsel aufs engste verknüpften Blutmilchsäure, die wegen der durch sie auslösbaren Verschiebung des Ionengleichgewichtes im Blute eine auffällige Giftwirkung entfalten kann, erfolgt, wie aus den Arbeiten von *Beckmann*[159], von *Adler* und *Lange*[160] und von *Noah*[161] hervorgeht, ebenfalls in der Leberzelle. Das Blutcholesterin, dem eine wesentliche Rolle bei den Entgiftungsreaktionen zugesprochen wird, wird nicht allein in bezug auf seine Spiegelhöhe im Blute durch die Leber reguliert, sondern auch die Relation zwischen freiem Cholesterin und Cholesterinester ist nach *Thannhauser* und *Schaber*[162] eine Funktionseigentümlichkeit des Leberparenchyms. So erscheint insbesondere die Cholesterinestersynthese als ein Zeichen für die volle Funktionstüchtigkeit der Leberzelle. Und es ist nach den Arbeiten von *Takawa*[163] kaum mehr zweifelhaft, daß mit der Minderung dieser Fähigkeit die Verfettung des Leberparenchyms Hand in Hand geht. Dies bezieht sich auch auf die toxisch, z. B. durch Phosphor, bedingte Verfettung. Wir möchten annehmen, daß die Cholesterinesterbildung auch in engerem Zusammenhang mit der sterischen Synthese des Allocholesterins in der Leber steht, welches seinerseits nach den Untersuchungen von *Thannhauser* und seinen Mitarbeitern[164] in genetischer Beziehung zu den Gallensäuren gebracht wird. Die Gallensäuren, selbst in gewisser Weise Gifte, sind als Transporteure mancher Giftstoffe auf dem Wege zur Galle von Bedeutung für die Entgiftungsreaktionen.

Indem das Leberzellsystem den Ammoniak- und Aminosäurespiegel des Blutes niedrig hält[165] und anderseits durch die Harnstoffsynthese in die protrahierte und dosierte Abgabe von Harnstoff an das Blut den Organismus gegen die giftigen Spaltprodukte des Eiweißstoffwechsels schützt, vollzieht sich mit specifischer Hilfe der Leberzelle eine der bedeutsamsten Entgiftungsreaktionen. Auch im Fettstoffwechsel ist Abbau und Aufbau zum wesentlichen Teil an die Blutspiegelregulation durch die Leber geknüpft. Selbst da, wo die Leberzelle bei der Störung im Kohlenhydratfettstoffwechsel zur unphysiologischen Synthese der Ketonkörper übergeht, sucht sie durch Umstellung der Harnstoffsynthese[166] wenigstens die Schädigungen der direkten Säuerung mittels Ammoniakneutralisation auszugleichen.

Selbst die Blutdruckregulation unterliegt zum Teil der Einwirkung der Leberzelle. Wie *James, Langhton* und *McCallum*[167] sowie *Mayor*[168] nachgewiesen

haben, kann man aus Lebergewebe Extrakte herstellen, die eine besondere Bedeutung für die Einstellungshöhe des Blutdruckes haben. Dies ist für die Entgiftung indirekt von Wichtigkeit, als ja der Blutdruck einer derjenigen Faktoren ist, die die Durchlässigkeit des Nierenfilters für harnfähige Abfallstoffe regulieren. Nach dieser Richtung hin sind auch die Beobachtungen von *O. Loewy*[169] und von *Zuelzer*[170] über ein von der Leber an das Blut zu gebendes, die Mechanik der Herzarbeit regulierendes Hormon für die Entgiftung zu werten.

## Die Leber als Ausscheidungsorgan.

Man würde die große Bedeutung der Leber für die Entgiftungsvorgänge im Organismus nur zu einem kleinen Teile erfassen, wollte man sich lediglich auf die Speicherung und den chemischen Umbau giftiger Substanzen in der Leber beschränken. Mit die bedeutungsvollste Rolle spielt die Leber als Ausscheidungsorgan von schädlichen Stoffen, Abfallprodukten des Stoffwechsels und verbrauchten Zellbestandteilen. Hierin konkurriert sie mit der Niere, wobei sich beide Organe gegenseitig ergänzen[171]. Alle gallefähigen oder gallefähig gemachten Fremd- und Abfallstoffe an dem Blute verlassen den Organismus über die Leber, dabei werden diese Stoffe zum Teil chemisch so verändert, daß auch ihre Rückresorption vom Darm aus unterbunden wird. In erster Linie kommen hier die bei dem fortwährenden Untergang der roten Blutkörperchen entstehenden Abbausubstanzen in Betracht: Die Gallenfarbstoffe als Umwandlungsprodukte des Blutfarbstoffes, das Eisen, das Cholesterin und das Lecithin. Somit kann man mit Bezug auf das Blut die Leber als den Schlackenrost des roten Blutes bezeichnen (*Brugsch*). Die Galle führt aber außer diesen Substanzen noch eine ganze Reihe anderer Abfallstoffe aus dem Stoffwechsel mit sich, wie Schleim, Eiweiß, Fette, Lipoide und anorganische Salze, unter letzteren besonders Salze des Calciums[172] und Magnesiums[173]. Über deren Mengenverhältnisse gibt nachfolgende Tabelle von *Brugsch* und *Horsters*[174] Auskunft.

Tabelle nach *Brugsch* und *Horsters*.

Zusammensetzung der Fistelgalle des Hundes in 24 Stunden im Vergleich zum Urin.

Hund, 10 *kg* schwer, erhält 120 *g* Fleisch und 80 *g* Reis.

| Galle (24 Stunden) | Menge | Harn |
|---|---|---|
| Menge | 100 *cm*³ | 300 *cm*³ |
| Spec. Gewicht | 1008–1015 | 1015–1030 |
| $p_H$ | 7·4–8·5 | 6·8–7·4 |
| Trockengehalt | 4 *g* | 10 *g* (Chloride, Phosphate, Oxalate) |
| Schleim (Mucine) | 1 *g* | – |
| Eiweiß | 1 *g* | – |
| Bilirubin | 0·2–0·3 *g* | – |
| Eisen | 10 *mg* | 1 *mg* |
| Gallensäuren | 2000 *mg* | – |
| Calciumoxyd | 25 *mg* | 60 *mg* |
| Harnstoff | 30 *mg* | 10·0 *g* |

Im allgemeinen kann auf Grund der tabellarisch zusammengestellten Ergebnisse gesagt werden, daß mit der Galle weit mehr organisch-chemische Substanzen den Organismus verlassen als im Normalfalle mit dem Urin. Von Bedeutung ist für die Excretion der anorganischen und organischen Stoffe, daß die Galle mit ihrem $p_H$ jenseits 7·4 im Vergleich zu dem beim Menschen durchweg sauren Urin einen Weg für die Abstoßung alkalischer Valenzen darstellt. Bei der Größe der Gallenbildung innerhalb 24 Stunden ist diese Eigenschaft für die Pufferungsvorgänge im Organismus nicht zu unterschätzen.

Quantitative Zusammensetzung der menschlichen Galle.
(Nach *Nagel.*)

| | Lebergallen | | | | | | Blasengallen | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 1 | 2 |
| Feste Stoffe . . . | 1·626 | 2·0604 | 2·520 | 2·840 | 2·449 | 2·540 | 17·032 | 16·02 |
| Wasser . . . . . | 98·374 | 97·939 | 97·480 | 97·160 | 97·551 | 97·460 | 82·968 | 83·980 |
| Mucin u. Farbstoff . | 0·361 | 0·276 | 0·529 | 0·910 | 0·877 | 0·515 | 4·191 | 4·438 |
| Gallensaure Alkalien . . . . | 0·262 | 0·847 | 0·931 | 0·814 | 0·562 | 0·904 | 9·697 | 8 723 |
| Taurocholat . . . | 0·058 | 0·106 | 0·303 | 0·053 | – | 0·218 | 2·740 | 1·934 |
| Glykocholat . . . | 0·204 | 0·741 | 0·628 | 0·761 | – | 0·686 | 6·957 | 6·789 |
| Fettsaure Seifen . . | 0·041 | – | 0·123 | 0·024 | – | 0·101 | 1·117 | 1·058 |
| Cholesterin . . . . | 0·048 | 0·078 | 0·063 | 0·096 | 0·058 | 0·150 | 0·986 | 0·870 |
| Lecithin und Phosphatide . . | 0·021 | 0·028 | 0·022 | 0·048* | 0·022 | 0·065* | 0·223* | 0·141* |
| Lösliche Salze . . | 0·845 | 0·802 | 0.807 | 0·805 | 0·887 | 0·725 | 0·288 | 0·302 |
| Unlösliche Salze . | 0·035 | 0·020 | 0·025 | 0·041 | 0·028 | 0·021 | 0·222 | 0·236 |

* Lecithin gesondert.

Die quantitative Zusammensetzung der menschlichen Galle ist in einer Übersicht nach *Nagel*[175] (Tabelle S. 61) wiedergegeben. Vergleicht man Galle und Harn hinsichtlich ihrer Zusammensetzung quantitativ, so kann gesagt werden, daß mit der Galle rund 40% aller festen Stoffe aus dem Körper entfernt werden, u. zw. beziehen sich diese Substanzen hauptsächlich und im Gegensatz zum Harn auf Gallenfarbstoffe, Gallensäuren, Schleim, Eiweiß, Eisen. Es sind dies fast ausschließlich Stoffwechselschlacken, welche mit dem Harn nicht oder nur in verschwindenden Mengen zur Ausscheidung gelangen. Unter den anorganischen Stoffen finden wir allerdings in kleinen Mengen noch Phosphorsäure, Chlor und Schwefelsäure und ferner beim Hunde als organische Substanz das Allantoin.

Beim Menschen liegen, wie die Tabelle von *Nagel* zeigt, die Dinge ähnlich; so findet auch *Hammarsten*[176] in der Lebergalle des Menschen in 100 *g* Galle:

Feste Stoffe . . . . . 2·5—3·5%
Mucin und Farbstoff . . . . . 0·5%
Cholesterin . . . . . 0·1%
Gallensaure Salze . . . . . 1—2%

Die Blasengalle enthält diese Stoffe durchweg in der 10fachen Konzentration. Die im Vergleich zu älteren Analysen erheblich größeren Mengen an gallesauren

Alkalien bei *Hammarsten* beruhen auf der neuerdings verbesserten Methodik des analytischen Gallensäurennachweises.

Als specifische Bestandteile der menschlichen Galle kann *Hammarsten* mit stark verfeinerter Methodik nachweisen: Gallenfarbstoffe (Bilirubin, Urobilin), Cholsäure, Desoxycholsäure, Lithocholsäure, Lecithin sowie einige andere Phosphatide, Cholesterin, Neutralfette und fettsaure Salze, Harnstoff, Harnsäure, Ätherschwefelsäure, Glucuronsäure, Glykokoll, Taurin, Chloride und Phosphate von Ca, Mg und Fe sowie fast stets Spuren von Kupfer, letzteres wohl aus den bei der Zubereitung der Nahrung benutzten Gefäßen stammend.

Über die Menge der täglich vom Menschen ausgeschiedenen Galle bestehen auffällige Unstimmigkeiten. *Fox* findet nach neuesten Untersuchungen[177] beim Menschen in mittlerem Alter in 24 Stunden 660—700 $cm^3$ Gallenausscheidung, während *H. Braus*[178] auf Grund eigener Untersuchungen und der chirurgischen Literatur 3—$4^1/_2$ *l* Lebergalle in 24 Stunden annimmt. Letztere Zahl ist nach unserer Ansicht wohl zu hoch gegriffen, denn bei der Annahme einer Eindickung der Lebergalle in der Gallenblase selbst auf $^1/_{20}$ der ursprünglichen Menge innerhalb 12 Stunden kann man bei einer mittleren Gallenblasenkapazität von 40—50 $cm^3$ eine Lebergallenbildung von 800—1000 $cm^3$ in dieser Zeit annehmen; das wären bei gleichmäßigen und von den Mahlzeiten unbeeinflußten Lebergallenfluß etwa 1600—2000 $cm^3$ in 24 Stunden. Durch Übertragen unserer Erfahrungen beim Hunde auf den Menschen würde diese Gallenmenge beim 70 *kg* schweren Individuum wohl mit dem Maximum der täglichen Gallenproduktion übereinstimmen. Für die Praxis kann man für den 70 *kg* schweren Menschen nach neueren Erfahrungen kaum mehr als 1000 $cm^3$ Lebergalle in 24 Stunden ansetzen. Daß man bei chirurgisch angelegten Gallenfisteln des Menschen durchweg mehr findet, beruht auf einer durch die Operation gesetzten Reizung der Leber und der Gallenwege sowie oft durch Verunreinigung mit Wundsekret. So können wir die Angaben von *Braus* mit guten Gründen korrigieren.

Angesichts solcher Gallenmengen und der mit der Galle abgesonderten Quantitäten wichtiger Abfallprodukte des Stoffwechsels erhebt sich zunächst die Frage: Hat die Galle, die man früher als ein wesentliches Verdauungssekret ansprach, nicht excretorische Funktionen? Ist die Galle ein Sekret oder ist sie ein Excret wie der Harn? Auch heute wird besonders von physiologischer aber auch von klinischer Seite zumeist der Standpunkt eingenommen, als sei die Galle ein Sekret der Leberdrüse, welches für die Verdauungs- und Resorptionsvorgänge im Darm von entscheidender Bedeutung sei. Die besondere Wichtigkeit der Galle für die Verdauungs- und Resorptionsvorgänge ist unbestritten. Sie betrifft einmal den kolloidal-alkalischen Zustand der Galle, der im Darm eine Lipase-Zymogen-aktivierende Milieuwirkung entfaltet; zum anderen das von *Heinrich Wieland*[179] entdeckte Choleinprinzip, demzufolge die Überführung an sich unlöslicher Stoffe in lösliche und ihre Resorptionsfähigkeit an die komplexe Bindung mit gallensauren Alkalien geknüpft ist. Diese Solvatisation betrifft nicht nur schwerlösliche Fremdstoffe, wie z. B. Arzneimittel, sie bezieht sich vor allem auf die Resorption der Neutralfette, so daß sie eine Vorbedingung für den regulären Ablauf des Fettstoffwechsels und Fetttransportes überhaupt darstellt.

Aber für die Lehre von der Leberpathologie und insbesondere die Lehre vom Ikterus ist die Auffassung der Galle als eines Verdauungssekretes allein nicht haltbar. Denn wir kennen in der klinischen Pathologie wohl kaum einen Fall von Versagen eines Sekretionsvorganges, der alsbald gleich typische Bilder von akuten Vergiftungserscheinungen auslöst wie das Versagen der Gallenbildung.

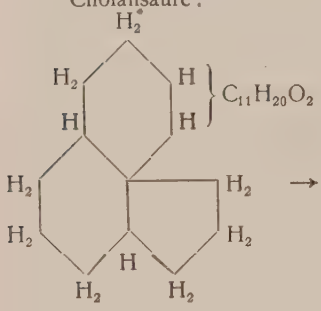
Wenn ein Magen anacide wird oder wenn ein Pankreas seine äußere Sekretion einstellt, so findet man zwar Ausfallserscheinungen der Verdauungsvorgänge, aber niemals ergibt sich ein so typisches Vergiftungsbild wie das der Cholämie, welches wir am ausgeprägtesten bei den Dystrophien und bei der akuten gelben Leberatrophie vor uns haben. Wir kennen in der Klinik nur ein Krankheitsbild, das bei ähnlichen Ursachen sich in gleich tiefen Wirkungen auch auf die Dekomposition der Persönlichkeit auswirkt: Das ist das urämische Koma als Folge des Versagens der Nierenexcretion, d. h. der Ausscheidung der Harngifte. Für die Klinik wird der analoge Begriff der Gallevergiftung am besten umschrieben mit dem von *Rokitansky* und *v. Leyden* aufgestellten Symptomenkomplex der Cholämie. Dieser Krankheitsbegriff, der in der älteren Klinik (der Neunzigerjahre) ebensosehr eifrige Verfechter (*Dux, v. Leyden*), wie Gegner (*Frerichs*) fand, ist vor allem durch die Autorität von *Frerichs, Quincke* und *Stadelmann*[180] zurückgedrängt worden. *Quincke*[181] war der Ansicht, daß bei den schweren, nervös-toxischen Erscheinungen beim Icterus gravis die Galle nur eine Nebenrolle spiele, weswegen er für diese Symptome den Ausdruck Hepatargie (von ἀργία = Untätigkeit) oder hepatische Autointoxikation einführte. Unter diesem Decknamen hat sich in der Folgezeit der Begriff der Cholämie in der Klinik gehalten. Der Widerstand der älteren Schule gegen die cholämische Intoxikation stützte sich vor allen Dingen darauf, daß es nach den derzeitigen Untersuchungen nicht gelingen sollte, mit der unter den Gallenbestandteilen an sich giftigsten Substanz, den Gallensäuren, typische Cholämie im Tierexperiment zu erzeugen. So sagt *Stadelmann* (Ikterus, S. 271): „Ich betone diesen Ausführungen gegenüber, daß sich meiner Überzeugung und Erfahrung nach das Bild der Cholämie mit dem Symptomenkomplex des Icterus gravis, wie er am meisten bei der akuten gelben Leberatrophie und der akuten Phosphorvergiftung ausgeprägt ist, nicht deckt. Außerdem sind die Dosen, welche notwendig sind, um ein Tier unter cholämischen Erscheinungen zu töten, ganz außerordentlich große, jedenfalls viel größere, als man gemeinhin annimmt. Hunde vertragen nach *Rywosch* noch 0·5 *g* taurocholsaures Na pro Kilogramm bei direkter venöser Injektion, was, gleiche Empfindlichkeit des Menschen vorausgesetzt, 30—40 *g* taurocholsaures Natron ausmachen würde.“ *Stadelmann* verkennt hierbei dreierlei: 1. daß es sich bei den gekuppelten Gallensäuren, also auch bei der Taurocholsäure, bereits um entgiftete Gallensäuren handelt, 2. daß beim Tier mit intakter Leber- und Gallenbildung die Gallensäuren außerordentlich rasch aus dem großen Kreislauf entfernt werden und 3. daß sich unter dem Begriff der Gallensäuren beim Menschen drei verschiedene chemische Individuen verbergen, die Cholsäure, die Desoxycholsäure und die Lithocholsäure. Unter diesen ist die Desoxycholsäure in sehr geringer Menge vorhanden, aber von starker Giftwirkung. Nach *Gillert*[182] ordnet sich die Giftigkeit der Gallensäuren folgendermaßen:

Giftwirkung der Gallensäuren. (Nach *Gillert.*)

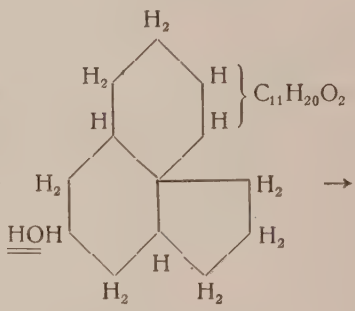
| Pro Kilogramm Körpergewicht beim Kaninchen ist von | Tödlich | Noch verträglich | Tödlich nach Tagen |
|---|---|---|---|
| | in Grammen | | |
| Natriumglykocholat | 0·09 | 0·08 | – |
| Natriumtaurocholat | 0·11 | 0·09–0·1 | – |
| Natriumcholat | 0·05 | 0·05 | – |
| Natriumdesoxycholat | 0·015 | 0·01 | – |
| Natriumapocholat | 0·09 | 0·07 | – |
| Natriumdehydrocholat (Decholin) | 1·1 | 1·0 | – |
| Degalol | – | 1·0 | von 2·0 *g* an |

Mit Bezug auf die Giftwirkung der Gallensäuren beim cholämischen Ikterus vertreten wir die Hypothese, daß hier die Giftwirkung größtenteils durch Desoxycholsäure bedingt sei. Denn so wie nach chemischen Prinzipien die Genese der Gallensäuren am ehesten aus dem Cholesterin[183] hergeleitet werden kann, so stehen diese Gallensäuren unter sich ebenfalls in genetischer Abhängigkeit in dem Sinne, daß der Organismus, d. h. die Leberzelle, eine stufenweise Oxydation des sauerstofffreien hypothetischen Zwischenproduktes, der Cholancarbonsäure, vollzieht. Diese Oxydation ist, wie in vielen Fällen so auch hier, eine Entgiftungsreaktion, die aber bei der an sich auch in ihrer Oxydationsfähigkeit pathologisch veränderten Leber bereits bei der zweifachen Oxydation stehenbleibt, d. h. im Falle der schweren Parenchymdegeneration entsteht an Stelle der weniger giftigen (drei Hydroxylgruppen enthaltenden) Cholsäure die sehr toxische (zweifach hydroxylierte) Desoxycholsäure:

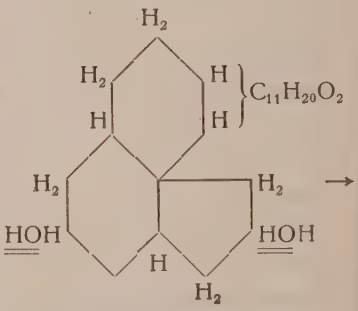
Cholancarbonsäure oder Cholansäure:




→ Lithocholsäure:



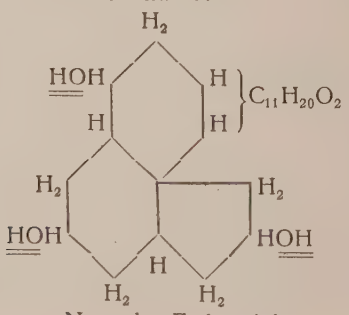

→ Desoxycholsäure:




→

Wahrscheinliches Endprodukt bei toxisch geschädigter Leber

Cholsäure:




Normales Endprodukt

Derartige partielle Entgiftungsreaktionen unternimmt die Leber öfters bei Dysfunktion der Leberzellen. So ist ja auch die Fettüberladung und die fettige Degeneration der Leber, z. B. bei Phosphorvergiftung, gebunden an einen auffälligen Mangel der Sauerstoffverwertung. Und es ist einzusehen, daß bei beginnender Degeneration die Schädigung der chemischen Tätigkeit des Leberparenchyms zunächst in einer Einschränkung der Oxydationsreaktionen sich ausdrückt. In den Geweben äußert sich die Giftwirkung der Gallensäuren, z. B. beim Kaninchen, nach *Gillert*[184] durch anatomische Veränderungen im Sinne einer trüben Schwellung und einer Degeneration der Zellkerne, besonders in der Leber, während es in den Nieren zu Lipoidablagerungen kommt. Das akute Vergiftungsbild ist ein centrales, gekennzeichnet durch Atemlähmung und heftige tonisch-klonische Krämpfe sowie durch eine außergewöhnliche Schmerzhaftigkeit. Die vergifteten Tiere schreien förmlich auf.

Neuerdings ist das Bild der cholämischen Vergiftung durch *F. Rosenthal, Wislicki* und *Melchior*[185] am Krankheitsbild des Cholaskos studiert worden. Ähnliche Untersuchungen liegen von *Davidson* u. *Emerson*[186] vor. Diese Autoren ziehen aus ihren Untersuchungen das Ergebnis, daß „das schwere Vergiftungsbild im Anschluß an innere Rupturen der Gallenwege durch eine Gallensäureintoxikation zu stande kommt. Für das begrenzte Gebiet der Gallengangsverletzungen ist damit die Existenz einer echten Cholämie im Sinne *Rokitanskys* und *v. Leydens* bewiesen."

Von besonderem Interesse ist die Beziehung der Gallensäuren zu den roten Blutkörperchen nach intravenöser Injektion. *Rosenthal* findet, daß bei akut tödlicher Gallensäurevergiftung die Verfestigung der injizierten Gallensäuren an die Erythrocyten so schnell erfolgt, daß im Tode mehr als 50% des Gallensäuregehaltes des Blutes sich in den roten Blutkörperchen wiederfindet. Wenn es demnach entgegen den älteren Befunden gelingt, durch Retention der Gallensäuren allein typisch cholämische Vergiftungsbilder zu erzeugen, so ist man berechtigt, die Leber als Excretionsorgan an die Seite der Niere zu stellen. Dem urämischen Koma entspricht insoweit das cholämische, der Diurese entspricht der von *Brugsch* geschaffene Begriff der Cholerese.

Die Cholerese bezieht sich auf die mit der kontinuierlich verlaufenden Absonderung der Lebergalle einhergehende Ausscheidung körpereigener Produkte und körperfremder Stoffe. Sie stellt einen excretorischen Vorgang dar, der zu einem Teil der Entgiftung dient, zu einem anderen Teil die oben geschilderte Bedeutung für die Nahrungsstoffresorption im Darm und den Transport sonst unlöslicher Stoffe hat. Der Begriff der Cholerese ist für die Pathologie des Ikterus sowie für die Leerschädigung überhaupt von wesentlicher Bedeutung. Wir unterscheiden in der Leberpathologie zwischen Hyper-, Hypo- und Acholeresen. Die Hypercholerese kann ein physiologisch bedingter Vorgang sein, der nach bestimmten Vergiftungen ebenso wie eine Harnflut durch Überkompensation der Entgiftung des Organismus dient. Wir können eine Hypercholerese durch die verschiedensten Mittel hervorrufen, z. B. durch Gallensäuren (physiologisch) oder durch das Atophan. Von größter Bedeutung für die Klinik sind die Hypo- und Acholeresen, da sie im Gegensatz zu den Hypercholeresen in pathologische Zustände hineinführen.

Wir kennen in der Klinik eine Reihe von Störungen der Gallensekretion außerhalb der durch mechanischen Verschluß bewirkten Gallenstauung, die ihre Ursachen in einer Funktionsänderung des Sternzellen-Leberzellen-Systems haben, sei es, daß diese Schädigungen zunächst einseitig den reticuloendothelialen Apparat der Leber oder aber die Leberzellen allein treffen, sei es, daß beide Teile gleichzeitig erkrankt sind. Immer aber wird eine länger dauernde Störung des einen Teiles des Systems schließlich den anderen Teil in Mitleidenschaft ziehen. Anderseits kann durch besondere Anforderungen an das Leberreticuloendothel eine Anpassung an die vermehrte Arbeit erfolgen, die zu einer echten Zellwucherung und geradezu zur Bildung von Sternzellennestern führt[187]. Aber auch das eigentliche Leberparenchym kann, besonders wenn es stellenweise durch Gifte geschädigt wird, mächtige Neubildungstendenz zeigen (*Kretz*sche Granulabildung bei Dystrophien). Je nach der Art und dem Orte der Schädigung wird die Zusammensetzung der Galle sich ändern. Meist wird die Leberzelle durch ihre enge Beziehung zum Gallengangsystem die letzte Entscheidung über die Zusammensetzung der Galle zu sprechen haben, es sei denn, daß durch degenerative Prozesse (Rupturen u. s. w.) direkte Verbindungen zwischen Gallencapillaren und Reticuloendothel sich bilden.

Wenn wir demgemäß Störungen der normalen Cholerese bei intaktem Gallengangsystem haben, so werden sich diese in allererster Linie auf eine Funktionsänderung der Leberzellen beziehen lassen, zu einem kleinen Teil auf Störungen an den *Kupffer*schen Sternzellen. Sehen wir von den wenigen Fällen ab, wo die Gallenbildung maßgebend beeinflußt wird durch die phagocytäre Tätigkeit der *Kupffer*schen Sternzellen, z. B. bei der Ausscheidung kolloidaler Fremdstoffe, so ist die Hyper- und Hypofunktion der Leberzelle verantwortlich für Menge und Zusammensetzung der Galle. In diesem Sinne machen wir obige Unterscheidung in Hyper-, Hypo- und Acholeresen, wobei wir letztere Form mit einer totalen Einstellung der Funktion der Leberzellen identifizieren. Die Acholeresen finden wir klinisch unter dem Bilde der akuten gelben Leberatrophie sowie als Ausgangsstadium chronischer Vergiftung des Leberparenchyms mit Arsen, Blei, Phosphor und auch mit Alkohol (sog. Leberdystrophien, z. B. unter dem Bilde der Lebercirrhosen). Sie gehen immer mit Hautikterus einher, während man sehr oft die Leber selbst frei von Gallenfarbstoff findet. Die Degeneration des Leberparenchyms ist in diesen Fällen so umfassend, daß auch keine Gallensäuren mehr gebildet werden. Die entsprechende Form des Ikterus juckt nicht. Lediglich Schleimbestandteile und Flüssigkeit aus den ableitenden Gallenwegen täuschen eine weiße Galle vor, die kaum noch typische Gallenbestandteile enthält.

Nun ist das Bild der Acholeresen, z. B. unter der Form des acholeretischen Ikterus, Icterus gravis, in der Klinik seltener als die hypocholeretische Form der Leberschädigung, die wir beim Icterus simplex und vielfach auch bei Lebercirrhosen finden. Auch die Pigmentcirrhosen mit und ohne Diabetes (z. B. die *Recklinghausen*sche Hämosiderosis) gehören hierher mit der Einschränkung, daß z. B. bei der Hämochromatose die Sternzellen des Gefäßendothels der Leber mitbeteiligt sind. Wir unterscheiden demgemäß bei den Hypocholeresen zwischen dem hypocholeretischen Ikterus, als dessen Endstadium

wir öfters den kompletten acholeretischen Ikterus (z. B. akute bzw. subakute gelbe Leberatrophie) finden, mit einer vorwiegenden Schädigung der Leberzellen und die meist chronische Form der Pigmentcirrhosen, deren Charakteristikum in einer Störung der Ausscheidung, besonders der Blutschlacken besteht. Während beim hypocholeretischen Ikterus die chemische Umbau- und Abbautätigkeit der Leberzelle geschädigt ist, derart, daß die Haut die erlöschende Funktion des Leberparenchyms in bezug auf den Abbau des Blutfarbstoffes übernimmt (*Brugsch*) und z. B. auch die Gallensäurenneubildung wegfällt bzw. in falsche Bahnen geleitet wird, zeigen die Pigmentcirrhosen eine Störung der Ausscheidung von Blut- und Stoffwechselschlacken. Hier liegt demnach die Störung in der Unterbindung des Transportes dieser Stoffe von dem Leberreticuloendothel zur Leberzelle. Die Leberzelle an sich, die beim hypocholeretischen Ikterus durch Mangel an Arbeitssubstanz (Glykogen) und nachfolgende Degeneration ihr Ausscheidungsvermögen mehr oder weniger einstellt, ist bei den Pigmentcirrhosen in bezug auf die Excretionsfähigkeit nur geringfügig geschädigt. Aber sie erhält von dem Sternzellenapparat die Stoffe nur mit Einschränkung zur weiteren Verarbeitung (oder ist nicht befähigt, sie aufzunehmen). Eisen, Cholesterin und auch Bilirubin bleibt in Mengen in den Sternzellen liegen. Das im Blut in diesen Fällen nachweisbare Bilirubin ist in der Hauptsache indirektes Bilirubin und hat seinen Entstehungsort im Reticuloendothel außerhalb der Leber. Das Eisen ist bei dieser Erkrankung vornehmlich in den *Kupffer*schen Sternzellen und im übrigen Reticuloendothel des Körpers, daneben nur in den peripheren Zellen der Leberzellbalken zu finden. Aber dieses Eisen ist im Gegensatz zur Norm dreiwertiges Eisen, welches seine Verwendungsfähigkeit eingebüßt hat und für die Zwecke des Neubaus von Blutfarbstoff oder der Zellatmung ausfällt. Da das dreiwertige Eisen auch für katalytische Prozesse (Hydrierung und Dehydrierung) nicht verwendungsfähig ist, finden wir bei den Pigmentcirrhosen überall im Organismus, vor allem in der Haut, Pigmente aus der Reihe der Melanine, die normalerweise mit Hilfe des zweiwertigen Eisens zerstört werden. Auch dem Cholesterin ist bei der Hämochromatose zumeist der Ausscheidungsweg mit der Galle eingeengt oder gänzlich versperrt. Der Cholesterinspiegel steigt im Blute auf Werte an, die das 8—10fache der Norm betragen. Dabei findet man ein Zurücktreten der Synthese des biologisch wichtigen Cholesterinesters gegenüber dem freien Cholesterin, nach unserer Ansicht ein Zeichen dafür, daß auch das Cholesterin bei den Pigmentcirrhosen von der Leberzelle nicht mehr aufgenommen wird. Dagegen weist die an sich geringe Schädigung der Glucoseverarbeitung, die nur manchmal in einer mäßigen Glykosurie zum Ausdruck kommt (Bronzediabetes), auf eine in bezug auf die chemische Arbeit noch funktionsfähige Leberzelle hin, nur gelangen auch eine Reihe von Stoffwechselprodukten nicht über das Reticuloendothel hinaus bis zur Leberzelle. Im Gegensatz hierzu weist der hypocholeretische Ikterus bei darniederliegender chemischer Funktion geradezu einen Glucosehunger auf. Wir sehen dies besonders am Verlauf der Zuckerbelastungskurve. Daß Übergänge zwischen beiden Formen vorkommen, besonders nach längerer Dauer der Erkrankung, ist daran zu erkennen, daß bei hypocholeretischem Ikterus fast immer in der Haut melanotische Pigmente auftreten, die dieser Form des Ikterus den

braungelben Farbton verleihen, und daß anderseits bei den Pigmentcirrhosen im späteren Stadium auch eine Bilirubinämie einsetzt.

Die Differentialdiagnose zwischen beiden Formen der Hypocholeresen gründet sich am sichersten auf der Feststellung der Funktionsfähigkeit des Leberparenchyms. Mit den einschlägigen Methoden wird man beim hypocholeretischen Ikterus fast immer eine Funktionsminderung finden, sei es am Verlauf der Belastungskurve mit verschiedenen Zuckerarten (Glucose, Lävulose, Galaktose), sei es durch Prüfung der Farbstoffausscheidung (auch des injizierten Bilirubins) und der Serumanalyse. Von besonderer Bedeutung ist der Nachweis der Umstellung des Blutfarbstoffumsatzes in der Haut durch die Ferricyankaliprobe (*Brugsch*) sowie die Farblosigkeit des Stuhles trotz fehlendem Verschlusses. Bei den Pigmentcirrhosen findet man meist keine diagnostischen Belege für eine Leberzellschädigung, dagegen erweist sich in diesem Falle die chemische Untersuchung des Serums und der mit Duodenalsonde gewonnenen Galle als aufschlußreich. Der Nachweis melanotischer Pigmente und die trotz intensivster Hautpigmentierung negative Ferricyankalireaktion vervollständigen neben den klinischen Befunden (große Leber und Milz), gefärbter Stuhl, das Krankheitsbild.

Man wird aber auch anderseits die Differentialdiagnose, ob Pigmentcirrhose oder hypo- bzw. acholeritischer Ikterus, sichern können auf Grund der therapeutischen Erfolge. Immer, wenn eine nicht zu weit gediehene Schädigung des Leberparenchyms, d. h. der Leberzelle, vorliegt, wird unser therapeutisches Handeln bestimmt durch die Notwendigkeit, die Leberzelle zu kräftigen. Das geschieht in erster Linie durch Anregung der Glykogenneubildung, die wir vielfach durch Zufuhr von Glucose (50 *g*) und Insulin in ganz kleinen Dosen, 2—3 Einheiten pro die, erreichen. Neuerdings haben wir mit Erfolg die Glucose durch Lävulose ersetzt. Dabei folgen wir hier den alten experimentellen Erfahrungen von *Minkowski*[188] und den klinischen Untersuchungen von *Umber*[189]. Bei den Pigmentcirrhosen, bei welchen hauptsächlich eine Störung der Resorptions- und Abfangmechanismen der *Kupffer*schen Sternzellen vorhanden ist, werden wir durch Zufuhr stark oberflächenaktiver Substanzen, z. B. Dehydrocholsäure, therapeutisch weiterkommen. Nebenher gilt es auch, die durch verminderte Zufuhr sekundär geschädigte Leberzelle zu kräftigen, deshalb wird man auch hier mit einer leichten Insulinisierung behandeln müssen.

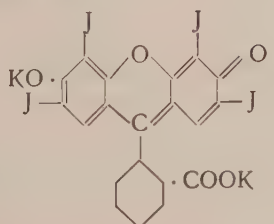
Wir versprechen uns bei den Pigmentcirrhosen weiterhin von einer Atophanbehandlung einigen Erfolg[190], der aber auch durch andere galletreibende Mittel, z. B. durch größere Dosen von Salicylsäure, wenn auch nicht so prompt, zu erreichen ist.

Kann man dergestalt die Anregung der Cholerese bei hypo- und acholeretischen Zuständen der Leber als einen zur Entgiftung führenden Vorgang buchen, so gilt das nicht in gleichem Maße von der Cholagogie[191]. Der Begriff der Cholagogie besagt nach *Brugsch* die Austreibung der in der Gallenblase angesammelten und eingedickten Galle. Insoweit also die entleerte Gallenblase in der Lage ist, auf das System der Ductus hepatici und ihrer Verzweigungen eine Saugwirkung auszuüben, bewirkt die Cholagogie durch Anregung der Cholerese eine gewisse Ent-

giftung. Mittel, die nur die Expulsion der Galle bewirken, d. h. reine Cholagoga, sind mithin nur in zweiter Linie Entgiftungsmittel.

Als dritten Begriff neben der Cholerese und der Cholagogie hat *Brugsch*[192] den Begriff der Syncholie aufgestellt. Aber dieser Ausdruck bezieht sich nicht so sehr auf eine aktive, physiologisch bedingte Tätigkeit des Lebersystems in bezug auf die Gallebildung und Ausscheidung, er zeigt vielmehr an, daß an diesen physiologischen Prozeß ein Mechanismus gekoppelt ist, durch welchen körperfremde Stoffe mit der Galle ausgeschieden werden können. Die Syncholie, in Parallele gesetzt zur Synurie, bezeichnet demnach die Eliminations f ä h i g k e i t des Leberparenchyms für unphysiologische, meist körperfremde und oft giftige Substanzen. Damit ist gleichzeitig festgelegt, daß derartige Stoffe bestimmte, größtenteils physikalisch-chemische Bedingungen erfüllen müssen, damit sie die Gallefähigkeit erlangen können. Diese Vorbedingungen sind teils bekannt und oben bei den funktionellen Eigenschaften des Reticuloendothels beschrieben, teils ist man bis heute nicht über die Feststellung des Tatsächlichen auf der Grundlage von Tierexperimenten hinausgekommen. Am Beispiel der Farbstoffausscheidung haben *Brugsch* und *Horsters*[193], *Tada*[194] sowie *v. Moellendorf*[195] einige Bedingungen der Syncholie studiert.

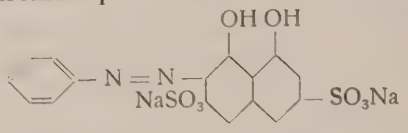
Das Studium der Syncholie ist nicht nur für das Wesen der Leberexkretion im allgemeinen von wissenschaftlicher Bedeutung, es hat auch einen klinischen Wert, insofern, als wir einmal Einblicke in den Entgiftungsmechanismus der Leber gewinnen und damit die Rolle der Leber bei Vergiftungen abschätzen können, zum anderen, weil die Syncholica einen Wert für die Chromodiagnostik der Leber und der Gallenblase besitzen, und drittens, weil die Syncholica uns die Möglichkeit an die Hand geben, auf die Leber und die Galle therapeutisch zu wirken. Es sei in diesem Sinne auf die oben angeführte Bedeutung gewisser Choleretica, die gleichzeitig Syncholica sind, für die Therapie des Ikterus verwiesen und weiter auf die Gallendesinfizienzien, die unter der Reihe der desinfizierenden Syncholica aufzusuchen sind. Bei der Farbstoffausscheidung durch die Leber haben sich nach *Brugsch* und *Horsters* insofern Gesetzmäßigkeiten ergeben, als die untersuchten sauren Farbstoffe, welche zur Gruppe der Oxyphthaleine gehören, bis auf eine Ausnahme (Uranin) ausgezeichnete Syncholica sind, d. h. sie werden so gut wie quantitativ mit der Galle aus dem Organismus entfernt. Die Syncholie dieser Gruppe ist um so stärker, je mehr und je schwerere Halogenatome (nach dem Atomgewicht folgend Fl, Cl, Br., J.) in ihrem Molekül verankert sind. So wird Erythrosin B:




zu 85% mit der Galle ausgeschieden, während es im Urin nur in Spuren sich nachweisen läßt.

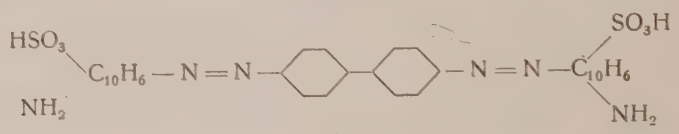
Die Mon-azofarbstoffe, welche Abkömmlinge des Diazobenzols sind, sind in ihrer Mehrzahl sehr gute bzw. gute Syncholica, aber sie gelangen auch zu einem nicht unerheblichen Prozentsatz mit dem Harn zur Ausscheidung.

So werden vom Chromotrop 2 R. M.



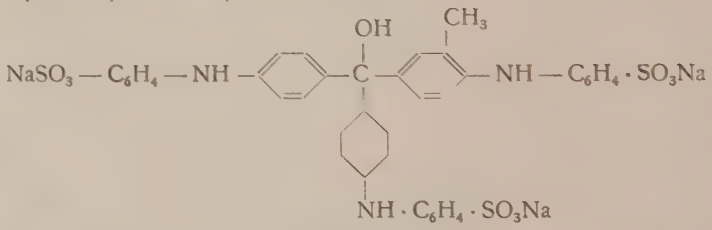
45% mit der Galle und 50% mit dem Harn eliminiert.

Unter den Dis-azofarbstoffen ist das Kongorot:



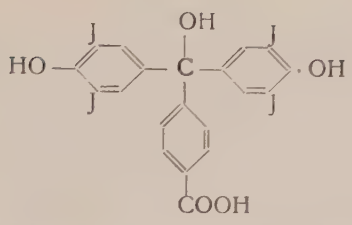
ein ganz ausgezeichnetes Syncholicum, welches innerhalb 6 Stunden bei intakter Leber fast quantitativ mit der Galle zur Ausscheidung gelangt. Hierzu ist die Feststellung von Bedeutung, daß das Kongorot als kolloidaler Farbstoff der Aufnahme durch das Reticuloendothel, insbesondere durch die *Kupffer*schen Sternzellen, anheimfällt und so zunächst in der Leber abgefangen und dann an die Galle weitergeleitet wird.

Unter den sauren Triphenylmethanfarbstoffen, als deren Typ wir das Wasserblau (*Schulz*, Nr. 524)



anführen, sind einige nur noch schwache Syncholica vorhanden, z. B. Wasserblau noch zu 7%. Diese Eigenschaft nimmt aber ab mit der Zunahme der basischen Gruppen im Molekül. Die basischen Farbstoffe dieser Reihe werden überhaupt nicht mehr ausgeschieden, weder mit der Galle, noch mit dem Urin. Sie sind starke Gifte. Zwischen der Ausscheidung eines Farbstoffes im allgemeinen, der Syncholie im besonderen, ferner zwischen diesem und seiner Löslichkeit in Gelatinegelen (gemessen an der Diffusionsgeschwindigkeit) und schließlich der Verwandtschaft zur tierischen Faser (gemessen an der Auffärbung der Seidenfaser) lassen sich keine Beziehungen auffinden.

*Ibuki*[196] hat unter Leitung von *Brugsch* auf Grund der Versuche von *Brugsch* und *Horsters*[197] die Ausscheidung jodhaltiger chemischer Substanzen durch die Leber und durch die Niere untersucht. Diese Versuche verdienen besondere Beachtung deswegen, weil die Methodik auf dem sehr genauen quantitativen Nachweis von Jod begründet ist. Das in der Röntgendiagnostik der Gallenblase viel verwendete Tetrajodphenolphthalein:




= Jodtetragnost, erweist sich als mächtiges Syncholicum, welches bis zu 56% und mehr mit der Galle und nur zu 4% mit dem Urin zur Ausscheidung kommt. Hingegen wird anorganisch gebundenes Jod nur bis zu 10% mit der Galle und bis zu 61% mit dem Harn eliminiert.

Monojodbenzol, Dijodbenzol, Jodsalicylsäure und Jodtyroxin erscheinen nach der parenteralen Einverleibung nur in geringem Anteil in der Galle, in bedeutenderem Prozentsatz im Harn. Diese Stoffe sind gute Synurica, aber relativ schlechte Syncholica. Eine Ausnahme macht, wohl auf Grund seines Pyridinkernes, das Dijodatophan, das zu über 50% mit der Galle den Körper verläßt. Im Gegensatz zu den aromatischen Jodderivaten zeigen aber die jodierten aliphatischen Stoffe eine bedeutende Syncholie, während die Synurie zurücktritt. Methyljodid, Äthyljodid, Dijodäthylen, Dijodmethan, $\beta$-Jodpropiansäure und Joddihydroxypropan haben zum Teil ausgezeichnete syncholische Eigenschaften.

Die Chromodiagnostik der Leber und der Gallenblase hat in der neueren Zeit vor anderem die Aufmerksamkeit der Autoren auf die Bedeutung der Leber für die Ausscheidung körperfremder Stoffe gelenkt[198]. Unabhängig vor der oben eingehend dargestellten Erfahrung, daß von den künstlichen Farbstoffen fast nur die sauren und von diesen in erster Linie die Oxyphthaleine sehr gute Syncholica sind, d. h. das Leberfilter glatt passieren, hat man bereits vor Jahren auf rein empirischem Wege Farbstoffe dieser Gruppe mit Röntgenkontrastmitteln, z. B. mit Halogenen, beladen[199]. Auf diese Weise sind die Tetrachlor-, Tetrabrom- und Tetrajodderivate des Phenolphthaleins in der Leberdiagnostik zur Einführung gelangt[200]. *Plattner* hat als einer der ersten auf die Bedeutung der Anwesenheit von Eiweißkörpern in der Durchströmungsflüssigkeit als Grundbedingung für die syncholische Eigenschaft derartiger Farbstoffe hingewiesen. *Bennhold*[201] hat, wie oben bereits gesagt, die Abhängigkeit der Syncholie von der Bindung der Farbstoffe an Albumosen aufgefunden. Über die Bedeutung der *Kupffer*schen Sternzellen einerseits und des Leberparenchyms sowie der Gallencapillaren anderseits für den normalen oder pathologischen Verlauf der Farbstoffausscheidung durch die Leber berichtet eine große Reihe von neueren Arbeiten, von welchen nur einige Erwähnung finden können. Im allgemeinen kann gesagt werden, daß im obigen Sinne ein Ausfall der Syncholie bei Verwendung kolloidaler Farbstoffe dafür spricht, daß das Leberreticuloendothel in seiner Funktion gelitten hat, vorausgesetzt, daß kein anderes Organ durch seine Einwirkung auf den Farbstoff eine Störung der Syncholie vortäuscht. Nach *Reimann, Adler* und *Edel*[202] gibt die Funktionsprüfung des Lebersystems mit Tetrachlorphenolphthalein, falls sie überhaupt positiv ausfällt, keinen Anhaltspunkt für den genauen Sitz der Störung, sondern nur ein annäherndes Maß für die Stärke der Leberschädigung im allgemeinen; während Erhöhung des Kongorotindex (kolloidaler

Farbstoff) und eine Urobilinämie als Zeichen einer specifischen Minderwertigkeit des reticuloendothelialen Apparates gelten können. Interessant ist in diesem Belange eine gewisse Ähnlichkeit im Verhalten der Leber bei Infektionskrankheiten und bei Parenchymerkrankungen. Auch *Reiche*[203] hält eine ins Einzelne gehende morphologisch eingestellte Differentialdiagnostik der Leberkrankheiten durch die Tetrachlorphenolphthaleinprobe für möglich, desgleichen *Bulmer*[204] sowie *Fiesinger* und *Walter*[205] (letztere nach den Ergebnissen bei der Bengalrotprobe). Demgegenüber betont *Schellong*[206] auf Grund von Tierversuchen, daß sich weder Tetrachlorphenolphthalein, noch Kongorot, noch Azorubin zum Nachweis eines bestimmten Maßes von Leberschädigung oder von Schädigung des reticuloendothelialen Apparates oder einer Störung im Gallefluß eignen. Dieser Autor konnte sowohl durch Tuscheblockierung des Reticuloendothels sowie durch Milzexstirpation den Nachweis führen, daß sich außer der Leber das Reticuloendothel anderer Organe maßgebend an der Elimination der Farbstoffe beteiligt. Nach *Moller, Eggert* und *Lundgaard*[207] sowie nach *Hoesch*[208] beruht ein Teil der Fehlschlüsse bei der Chromodiagnostik der Leberexkretion darauf, daß die Phenolphthaleinderivate innerhalb der Blutbahn zum Teil in nichtgefärbte jodhaltige Verbindungen umgewandelt werden. Diese Umwandlung findet auch im Darm statt. Daß die Permeabilität des Lebersystems für Farbstoffe außer vom Zustande der beteiligten Zellen noch von der Anwesenheit gewisser Substanzen abhängig ist (s. oben), zeigen weiter *Hauslick* und *de Eds*[209] am Beispiel des anaphylaktischen Choks. Hier bewirken die Anaphylatoxine meist eine Herabsetzung der Leberpermeabilität. Das gleiche läßt sich für den chirurgischen Chok und dem Histaminchok nachweisen. Die Permeabilität, d. i. die Syncholie für „Rose bengale"-Farbstoff wird herabgesetzt, u. zw. unabhängig von der Blutdrucksenkung, Arsphenamin, Collargol, Calciumchlorid, Natriumfluorid und Natriumsalicylat. Untersuchungen über die Ausscheidung von Indigocarmin sind durch *Hatiegama*[210], solche mit Methylenblau von *Rosenthal* und *Falkenhausen*[211] vorgenommen worden. Hierbei hat sich ganz allgemein ergeben, daß bei Lebererkrankungen mit schwerer diffuser Parenchymschädigung die Farbstoffelimination zumindestens bei Indigocarmin verzögert ist. Methylenblau dagegen passiert die kranke Leber besonders rasch.

*Adlersberg* und *Neubauer*[212] haben den Einfluß von Gallensäuren, insbesondere der Dehydrocholsäure, auf die Syncholie von Farbstoffen studiert. Sie finden, daß zwei gleichzeitig intravenös injizierte Stoffe, sich in ihrer Syncholie beeinflussen. Aber unter allen Umständen erschienen die Gallensäuren zuerst in der Galle. Sie drängten andere gleichzeitig injizierte Substanzen von der Syncholie zurück. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, daß die Leber bei der Elimination der vom Blut angebotenen Substanzen die Gallensäuren in einer ähnlich auffallenden Weise bevorzugt, wie die Niere den Harnstoff. Das gleiche kann man auch für das Bilirubin behaupten, für welches die Leber, wie oben dargestellt worden ist, zwar nur zum Teil Bildungsstätte, aber ganz Ausscheidungsort ist. In neuester Zeit haben *Appelmans* und *Bouckart*[213] gezeigt, daß intravenös injiziertes Bilirubin beim Hunde innerhalb von 2 Stunden aus dem Blute verschwindet. Nur wenn die Leber durch Phosphor geschädigt war oder aber, wenn sie durch 2 Monate hindurch einer vollständigen und histologisch

nachweisbaren Rückstauung (Choledochusunterbindung) ausgesetzt war, zeigte sich eine gewisse Retention des injizierten Gallenfarbstoffes im Blute. Auf den Menschen waren diese Versuche nicht ohneweiters übertragbar, da Injektion von Bilirubin Fieber erzeugt. Wenn das Bilirubin bis zum Urobilin abgebaut ist, d. h. wenn es in ein für den Organismus unphysiologisches Produkt umgewandelt ist, so ändert sich diesem neuen Farbstoff gegenüber das exkretorische Verhalten der Leber. Nach *Elman* und *McMaster*[214] wird die Fähigkeit der Leber Urobilin durch die Galle zu eliminieren e h e r geschädigt als die Excretion des Bilirubins. Bei Hunden und Affen (Versuche von *McMaster*) übernimmt in bezug auf die Bilirubinausscheidung die Niere erst dann die Funktion der Leber, wenn 80% des Lebergewebes ausgeschaltet sind. Erst dann kommt es zur Bilirubinurie. Gelbsucht soll nach dem gleichen Autor erst auftreten, wenn 95% des Lebergewebes funktionsunfähig geworden sind. Urobilin tritt in Galle und Kot nur auf, wenn Bilirubin in den Darm gelangt. Deshalb bleiben auch bei experimenteller Leberschädigung die Tiere urobilinfrei, wenn man für quantitative Ableitung der Galle nach außen Sorge trägt. Gelangt dagegen bei geschädigter Leber Galle in den Darm, auch z. B. durch Verfütterung, so kommt es stets zur Urobilinurie. Auch die Ausscheidung des physiologischen Anteils der Galle, des Cholesterins, leidet, wenn die Leber, insbesondere das Leberparenchym, funktionell geschädigt ist. *De Tulio*[215] bestätigt neuerdings die schon bekannten Befunde einer Vermehrung der Lipoidfraktion des Serums bei Leberkranken (s. auch bei: *Grigaut,* Cholesterinémie, Paris 1913 und bei *Stepp,* Zieglers Beitr., LXIX, 233). Dabei findet er keine direkten Beziehungen zwischen der Art der Leberschädigung und dem Quotienten aus freiem und gebundenem Cholesterin. *Bürger* und *Habs*[216] finden hingegen, daß bei der cholämischen Lipämie sich der veresterte Anteil des Cholesterins vermindere. *Edelmann*[217] stellt das Symptomenbild einer Lebererkrankung auf, mit Lebervergrößerung, Verdauungsstörungen, Gelenkschmerzen u. s. w. ohne Bilirubinämie, aber mit einer so hochgradigen C h o l e s t e r i n ä m i e, daß die Leber praktisch das Ausscheidungsvermögen für Cholesterin eingebüßt haben muß.

Die an der Chromodiagnostik der Leber angeknüpfte experimentelle Untersuchung der exkretorischen Fähigkeit der Leber hat neuerdings dazu geführt, eingehender das Ausscheidungsvermögen der Leber für organische Arzneimittel zu prüfen.

Unter dem Gesichtspunkte der Gallendesinfektion sind von *P. Krause*[219] und seinen Mitarbeitern organische Substanzen, insbesondere auch Organometallverbindungen auf ihre Syncholie zur Untersuchung gelangt. So haben *Kaewel* und *Kühn*[219] von rein organischen Präparaten mit Desinfektionskraft untersucht: Atophanyl (Atophan-Salicylsäure), Chinin, Methylenblau, Mirion (Dijodhexamethylentetramin), Natriumsalicylat, Trypaflavin und Urotropin (Hexamethylentetramin). Dabei hat sich folgendes ergeben: Nach Eingabe von 5 $cm^3$ Atophanyl subcutan, ebenso wie nach Verabfolgung von 3 *g* Salicylsäure per os, ließ sich Salicylsäure in der Fistelgalle nachweisen. In den ersten 3 Stunden nach Injektion von Atophanyl fand man 4·3 *mg*/%, an Gesamtsalicylsäure 62·4 *mg*/% in der Fistelgalle wieder. Nach 5 $cm^3$ Mirion enthielt die Galle der nächsten 8 Stunden Jod. Bei oraler Verabfolgung von 1 *g* Chinin hydrochloricum war die Galle

chininhaltig. Nach Injektion von 0·1 *g* Methylenblau in Aqua dest. war die Fistelgalle der nächsten halben Stunde bereits farbstoffhaltig und sie blieb es bis zum nächsten Tage. Trypaflavin, 5 $cm^3$ unter die Rückenhaut gespritzt, war noch am gleichen Tage in der Fistelgalle in größerer Menge nachzuweisen. Das gleiche gilt für Urotropin bzw. für sein Spaltprodukt, den Formaldehyd.

Von *Fr. Kühn*[220] liegt eine ältere Arbeit vor, die sich ebenfalls eingehend mit der Ausscheidung körperfremder organischer Substanzen, welche für die innere Desinfektion der Galle in Betracht kommen, befaßt. Formaldehydpräparate sollen nach diesem Autor nur in so geringer Menge in die Galle übergehen, daß ihre dort erreichbare Konzentration zur Desinfektion der Galle ungenügend ist. Dagegen kommen der Salicylsäure und ihren Salzen gute syncholische Eigenschaften zu, während wieder Menthol und Thymol nach *Kühn*[220] nur in geringem Prozentsatz mit der Galle ausgeschieden werden.

Unter Leitung von *P. Krause* haben *Kaewel* und *Kühn*[221] in neuester Zeit auch eine größere Reihe organischer Metallverbindungen auf ihre syncholischen Eigenschaften geprüft. So wurden untersucht an Silberpräparaten: Collargol, Argochrom, Cuprocollargol, Choleval; an Goldpräparaten: Triphal; an Quecksilberpräparaten: Salyrgan und Novasurol; an Arsenpräparaten: Neosalvarsan. Der methodische Nachweis der untersuchten Verbindungen geschah durch analytische Prüfung der Galle auf die entsprechenden Metalle. Nach Einfuhr größerer Mengen der metallorganischen Gold- und Silberverbindungen ließ sich weder Gold noch Silber in der Galle am Versuchstage noch am nächstfolgenden Tage nachweisen. Bei dem angewandten Cuprocollargol und dem Argochrom ließ sich das Kupfer bzw. das Methylenblau bei gleichzeitig negativem Befunde des Silbers in der Galle bestimmen. „Worin dieses abweichende Verhalten des Silbers und des Goldes beruht, ob, soweit sie die Leber passieren, eine Speicherung in der Leber erfolgt, ist nicht geklärt. Die chemische Analyse mit der angewandten Methode müßte sehr geringe Mengen nachweisen lassen, die bei der Annahme auch einer stark verzögerten Ausscheidung in der Galle erscheinen würden". Wir glauben indessen und werden am Beispiel des Bleis uns bemühen zu zeigen, daß in bezug auf die Ausscheidung einiger Schwermetalle durch die Leber ganz eigenartige Verhältnisse bestehen (s. die Tabellen von *Roger* im ersten Teil dieser Arbeit). Bei Verabfolgung von 0·45 *g* Neosalvarsan war die Arsenprobe in der Galle am gleichen und am nachfolgenden Tage positiv. Die quantitative Untersuchung ergab in der Fistelgalle des gleichen Tages 5·06 *mg*/% Arsen, am folgenden Tage noch 1·68 *mg*/% Arsen.

Unter den verabreichten Quecksilberpräparaten verdient das Salyrgan besondere Beachtung. Salyrgan ist chemisch eine 1%ige sterile Lösung einer komplexen Quecksilberverbindung des salicylamidoessigsauren Natriums:

Als Beispiel einer quantitativen Untersuchung führen wir eine Tabelle von *Kaewel* und *Kühn*[223] an.

Tabelle. (Nach *Kaewel* und *Kühn*.)
Salyrgan in der Fistelgalle des Hundes.

| Nr. | Name des Hundes | Salyrgan in Kubikzentimetern injiziert | Galle der ersten 3 Stunden | | | Galle der nächsten etwa 4 Stunden | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Menge in Kubikzentimetern | Hg in Milligrammprozenten | Ges. Hg in Milligrammen | Menge in Kubikzentimetern | Hg in Milligrammprozenten | Ges. Hg in Milligrammen |
| 1 | Hertha . . . . | 2·0 | 13·0 | 48·04 | 6·25 | — | — | — |
| 2 | Lucie . . . . . | 1·0 | 8·0 | 91·87 | 7·35 | 12·0 | 14·46 | 1·735 |
| 3 | Tasso . . . . . | 1·0 | 16·0 | 31·87 | 5·1 | 17·0 | 2·8 | 0·48 |
| 4 | Hertha . . . . | 1·0 | 9·5 | 46·84 | 3·5 | 6·0 | 22·5 | 1·35 |
| 5 | Muetz . . . . . | 0·5 | 10·0 | 7·0 | 0·7 | 11·0 | 1·192 | 0·13 |
| 6 | Hertha . . . . | 1·0 | 6·5 | 80·61 | 5·6 | 10·6 | 20·0 | 2·1 |
| 7 | Tasso . . . . . | 1·0 | 14·0 | 17·14 | 2·4 | 11·0 | 3·63 | 0·4 |
| 8 | Lucie . . . . . | 1·0 | 21·0 | 56·2 | 11·8 | — | — | — |
| 9 | Hertha . . . . | 1·0 | 13·5 | 44·07 | 6·05 | 12·5 | 7·8 | 0·975 |
| 10 | Tasso . . . . . | 1·0 | 25·0 | 9·2 | 2·3 | 16·5 | 3·44 | 0·45 |
| 11 | Lucie . . . . . | 1·0 | 20·0 | 58·25 | 16·65 | 6·5 | 6·16 | 0·5 |
| 12 | Lucci . . . . . | 1·0 | 14·5 | 63·1 | 9·05 | 12·0 | 5·41 | 0·65 |
| 13 | Hertha . . . . | 1·0 | 12·0 | 58·33 | 7·0 | 11·0 | 3·63 | 0·4 |
| | | | | | | Urin | | |
| 14 | Lucie . . . . . | 1·0 | geschlossene Kanüle | | | 480 | 1·845 | 8·85 |
| 15 | Nemo . . . . . | 1·0 | 22·0 | 33·86 | 7·45 | 260 | 1·192 | 3·1 |
| 16 | Tasso . . . . . | 1·0 | geschlossene Kanüle | | | 312 | 4·18 | 13·05 |
| 17 | Baldur . . . . | 1·0 | 12·0 | 44·16 | 5·3 | 450 | 1·93 | 8·70 |
| 18 | Wotan . . . . | 1·0 | geschlossene Kanüle | | | 280 | 1·49 | 4·15 |
| 19 | Lucie . . . . . | 1·0 | 16·0 | 10·47 | 1·675 | 125 | 0·36 | 4·55 |

In der angeführten Tabelle sind von besonderem Interesse die Werte der Versuche Nr. 15, 17 und 19, welche einen Vergleich der mit der Galle und mit dem Harn ausgeschiedenen Hg-Menge zulassen. Darnach bewegt sich die Menge des in der Galle enthaltenen Quecksilbers in Prozenten des ausgeschiedenen Gesamtquecksilbers zwischen 27 und 71%, die Menge des im Urin enthaltenen Quecksilbers zwischen 29 und 73%, so daß man im Durchschnitt annehmen kann, daß das Quecksilber, soweit es überhaupt kurze Zeit nach der Zufuhr ausgeschieden wird, zu etwa gleichen Teilen in Galle und Harn erscheint.

Daß Metalle und Metalloide in Gestalt ihrer Salze mit der Galle den Körper verlassen können, ist seit langem bekannt[223]. *Mosler*[224] fand bereits im Jahre 1857, daß Jod, Kupfer, ferner Glucose und Saccharose nach Verfütterung in der Galle sich nachweisen lassen. *Wichert*[225] konnte auf Grund ausgedehnter Versuche mit Fistelhunden zeigen, daß Brom, Jod, Arsen, Antimon und Wismut sowie die Metalle Eisen, Nickel, Mangan, Silber und Blei, in geeigneter Form dem Organismus einverleibt, nach einiger Zeit in der Galle erscheinen. *Oidhmann*[226] stellte bei der chemisch analytischen Untersuchung von Gallensteinen in diesen Calcium, Magnesium, Arsen, Antimon, Zink und Quecksilber fest und bewies somit, daß diese Elemente auch über die Leber ausgeschieden werden. *Meder*[227] entdeckte als erster die Ausscheidung von Quecksilber mit der Galle nach Einnehmen von Kalomel. Diese älteren Versuche erforderten eine dringende Nachprüfung mit einer modernen Methodik deswegen, weil mit der fortschreitenden Industrialisierung die gewerblichen Vergiftungen mit chemisch anorganischen Stoffen in den Vordergrund des Interesses traten.

Ausscheidung des Bleis. (Nach *Annuschat.*)
(Versuche am Kaninchen.)

| Nr. | Menge des gegebenen Bleizuckers | Der gegebene Bleizucker enthält Pb in Grammen | Art der Einverleibung | Anlegung der Gallenblasenfistel | Das Tier lebte nach der Operation Stund. | Min. | Gewichtsmenge der aufgefangenen Galle | Bleigehalt der Leber in Grammen | Bleigehalt der Galle in Grammen | Bleigehalt des Magendarmkanales in Grammen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 10 $cm^3$ 10%ige Lösung . . . | 0·5462 | in den Magen gespritzt | sofort nach der Einspritzung | 2 | – | 10·15 | 0·0683 | 0·0027 | – |
| 2 | dito | 0·5462 | dito | dito | 11 | 55 | 50·144 | 0·0699 | 0·0112 | – |
| 3 | dito | 0·5462 | dito | dito | 11 | – | 49·988 | 0·0717 | 0·0112 | – |
| 4 | dito | 0·5462 | dito | dito | 14 | 30 | 19·00 von den ersten 5 Stunden | 0·0547 | 0·0048 | 0·3530 |
| 5 | dito | 0·5462 | dito | dito | 5 | – | 20·30 | – | 0·0048 | 0·4788 |
| 6 | 0·25 *g* | 0·1365 | in Pillen 5 Tage lang | Tod vor Anlegung der Fistel | – | – | – | 0·0437 | – | – |
| 7 | 0·3 „ | 0·1639 | in Pillen pro die 0·03 *g* | am 11. Tage | 9 | 15 | 31·78 | 0·0464 | 0·0020 | – |
| 8 | 0·27 „ | 0·1475 | in Pillen 12 Tage | am 13. Tage | 1 | 30 | 8·00 | 0·0389 | Spuren | – |
| 9 | 0·2 „ | 0·1092 | in Pillen 20 Tage je 0·01 *g* | am 21. Tage | 10 | – | 39·50 | 0·0252 | Spuren | – |
| 10 | 0·2 „ | 0·1092 | dito | dito | 6 | – | 20·50 | 0·0249 | Spuren | – |
| 11 | 0·2 „ | 0·1092 | in Pillen 10 Tage je 0·02 *g* | 9 Tage nach der letzten Pille | 12 | – | 52·14 | 0·0109 | 0 | – |
| 12 | 0·2 | 0·1092 | dito | 3 Tage nach der letzten Pille | 9 | 45 | 37·54 | 0·0098 | 0 | – |
| 13 | 0·24 | 0·1310 | in Pillen 8 Tage je 0·03 *g* | 8 Tage nach der letzten Pille | 10 | – | 43·96 | 0·0190 | 0 | – |
| 14 | 0·24 | 0·1310 | in Pillen 14 Tage je 0·015 *g* | 14 Tage nach der letzten Pille | 13 | 13 | 52·01 | 0·0087 | 0 | – |

Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die Rolle der Leber bei der Bleivergiftung geworden. Nachdem *Heubel*[228] und *Annuschat*[229] bereits im Jahre 1877 nach Verfütterung von Bleisalzen (Bleiacetat) im Tierversuch Blei in der Galle und noch lange Zeit nach den letzten Gaben an der Leber nachweisen konnten*, hat man in der Klinik erst in neuester Zeit im großen die Beziehungen der Leber zur Bleivergiftung aufzuklären versucht. *Bricker*[230] konnte diese Befunde neuerdings bestätigen, ebenso *Brady* (1924). Die Ausscheidung des Bleies mit der Galle erfolgt nach *Bricker* in einzelnen Schüben und geht auch dann noch vor sich, wenn kein Blei mehr per os eingeführt wird. Ja oft tritt ohne erkennbare Ursache nach längerer bleifreier Periode wieder ein schubweiser Anstieg des Bleies in der Galle bei den bleivergifteten Tieren auf. Nach *Minot*[231] und nach *Behrens*[232] ist die Leber neben dem Knochenmark eine der Hauptablagerungsstellen für das in den Organismus gelangte Blei. *Kabanow*[233] spricht bereits von der Leber als einer Barriere des Organismus für Blei. *Geelmann*[234] gibt an, daß das vom Magen-Darm-Tractus aufgenommene Blei in der Leber abgefangen wird und hier teilweise deponiert und nur zum Teil mit der Galle abgeschieden wird. Darauf beruht auch wohl die Tatsache, daß in der Galle für gewöhnlich nur geringe Bleibeimengungen mittels der älteren Analysenmethoden ($PbCrO_4$ und Pb) nachgewiesen werden können. Den klinischen Beweis für eine wesentliche Beteiligung der Leber an der Ausscheidung des Bleies haben in Deutschland *Lewin* und *Chajes*[235] geführt, indem sie auf die häufig nachweisbare Leberschädigung bei Bleivergiftung hingewiesen haben. Unter 500 Bleikranken hatten 7 Fälle einen schweren, 15 Fälle einen leichteren hepatotoxischen Ikterus. Bei 2 Fällen (Bleiarbeiter) konnte eine akute gelbe Leberatrophie mit tödlichem Ausgang festgestellt werden. *Geelmann*[234] diagnostizierte bei 20 Bleiarbeitern 6mal eine vergrößerte (dystrophische) und schmerzhafte Leber. Von 16 Arbeitern mit schwerer Bleivergiftung hatten 4 vergrößerte Lebern. *Geelmann* sowohl wie *Lewin* und *Chajes* sind der Ansicht, daß das Blei besonders die parenchymatösen Organteile schädigte[236]. *Massa*[237] hat bei der menschlichen Bleiintoxikation eingehend die Funktionsfähigkeit der Leber geprüft. Dieser Autor kommt zu dem Schluß, daß die Bleivergiftung sehr häufig mit schweren allgemeinen Leberfunktionsstörungen einhergeht. Daß Beziehungen zwischen Leberschädigung und Arsenintoxikation bestehen, welche darauf hinweisen, daß die Leber als Ausscheidungsorgan auch für das Arsen in Betracht zu ziehen ist, wird durch eine größere Zahl klinischer Arbeiten bezeugt. *Ruge*[238] hat in neuerer Zeit für die Marine den Zusammenhang zwischen Salvarsan und Icterus gravis mit Leberatrophie statistisch zu erfassen versucht. Er findet, daß ein Ikterus bei Salvarsanbehandlung ungefähr 18mal so häufig ist wie ein essentieller Ikterus. Dabei ist die Sterblichkeit beim Salvarsanikterus etwa 17mal höher als beim gewöhnlichen Ikterus. *Höglund*[239] ist der Ansicht, daß gerade die Fälle von Icterus gravis nach Salvarsanbehandlung in der Hauptsache einer Arsenschädigung der Leber zuzuschreiben sind. *Paderi*[240] glaubt den Grund für die Leberschädigung nach Arsenzufuhr darin zu sehen, daß nach seinen experimentellen Ergebnissen am Kaninchen Arsenvergiftung einen erheblichen Glykogenschwund in der Leber

* Siehe die sehr übersichtlichen Versuche von *Annuschat* in der Tabelle S. 76.

hervorruft. Die Ausscheidung des Arsens mit der Galle wurde eingehend von *Kuroda*[241] untersucht. Nach den Ergebnissen dieser Arbeit wird eingeführtes Arsen im Tierversuch sowohl direkt durch den Darm als auch durch die Galle ausgeschieden. Die mit der Galle ausgeschiedene Menge ist bei Arsensäure größer als bei arseniger Säure. Noch erheblicher ist die Ausscheidung des Arsens mit der Galle nach subcutaner Injektion von Neosalvarsan. Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, daß Arsensäure in der Leber zu arseniger Säure reduziert wird. Diese Reduktion läßt sich auch extra corpus mit Leberbrei durchführen. Über das Mengenverhältnis der Arsenelimination durch Galle und Darm gibt die folgende Tabelle Auskunft.

Ausscheidung des Arsens. (Nach *Kuroda*.)
(Beim Gallenfistelhund.)

| Chemische Bezeichnung des Präparats | Zugeführte Arsenmenge in Milligrammen | In 3 Tagen wurden ausgeschieden | | | | A + C | B + D |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | mit dem Kopf | | mit der Galle | | | |
| | | Arsen in Milligrammen A | in Prozent der Einfuhr B | Arsen in Milligrammen C | in Prozent der Einfuhr D | | |
| Natriumarsenit . . . | 27·4 | 0·2 | 0·7 | 0·15 | 0·54 | 0·35 | 1·24 |
| Natriumarsenat . . . | 36·25 | 0·06 | 0·165 | 0·5 | 1·38 | 0·56 | 1·545 |
| Natriumcacodylicum | 101·745 | 0·06 | 0·058 | 0·4 | 0·393 | 0·46 | 0·451 |
| Elarson . . . . . | 42·4 | 0·3 | 0·707 | 0·1 | 0·235 | 0·4 | 0·942 |
| Neosalvarsan . . . . | 60·0 | 0·5 | 0·83 | 5·0 | 8·33 | 5·5 | 9·16 |
| Atoxyl . . . . . | 36·15 | 0·06 | 0·165 | 0·1 | 0·27 | 0·16 | 0·435 |

Kurz müssen wir an dieser Stelle noch der Ausscheidung exogen zugeführten Eisens Erwähnung tun, obwohl wir die bedeutsame Rolle der Leber für den endogenen Eisenstoffwechsel in dieser Arbeit des öfteren hervorgehoben haben. Es hängt dieses Problem aufs engste zusammen mit der nach unserer Meinung auch heute noch nicht völlig gelösten Frage der Resorption der Eisensalze. Auf Grund von Versuchen über die Resorption subcutan injizierten neutralen weinsauren Eisens kam *Jacobi*[242] zu der Auffassung, daß von dem injizierten Eisensalz nicht mehr als 10% in den nächsten Stunden mit dem Harn, dem Kot und der Galle entfernt wurde, daß aber mehr als 50% in der Leber deponiert werden. Nach höchstens 3 Stunden ist alles injizierte Eisen aus der Blutbahn verschwunden. *Gottlieb*[243] konnte von 100 *mg* injizierten Eisens in einer 9tägigen Periode 96·9 *mg* wieder aus dem Darminhalt (verglichen mit der normalen Ausscheidung) zurückgewinnen. Als Ort der Eisenansammlung im Organismus fand *Gottlieb* die Leber. Die Größe des Eisendepots in der Leber zeigte sich abhängig vom Zustand des Organs, wie an Hungertieren festgestellt wurde. Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhange die Versuche von *Kunkel*[244] geworden, der in vergleichenden Versuchen an weißen Mäusen und an Hunden feststellte, daß die mit Eisensalzen als Zusatznahrung behandelten Tiere im Vergleich zu den eisenarm ernährten Tieren in der Leber fast eine 8mal so große Eisenmenge gespeichert enthalten (0·0317 *g* $Fe_2O_3$ gegen 0·0043 *g* $Fe_2O_3$). *Abderhalden*[255]

hat im Laboratorium von *Bunge* im großen und ganzen die Versuche *Kunkels* auch für kleine Dosen von Eisen bestätigen können. In letzter Zeit hat sich *E. Starkenstein*[246] eingehend mit der Resorption von Eisensalzen von Magen-Darm-Tractus beschäftigt. In seinen Versuchen erwies sich die Toxizität der Ferrosalze nach rectaler Applikation am stärksten. „Möglicherweise spielt der Umstand eine maßgebende Rolle, daß vielleicht gerade bei den zu den Versuchen verwendeten Ratten ein größerer Abschnitt des Enddarmes sein venöses Blut direkt in die Vena iliaca mit Umgehung der Leber ergießt, wodurch ein größerer Teil der Ferrosalze der Entgiftung durch die Leber entzogen würde". Die Unterschiede in der Giftwirkung von Ferro- und Ferrisalzen (letztere führen, obwohl sie nach *Starkenstein* auch von der Magen-Darm-Schleimhaut resorbiert werden, nie zu Intoxikationen) erklärt dieser Autor dadurch, daß verfütterte Ferrisalze deshalb ungiftig sind, weil, wegen erschwerter Resorptionsbedingungen, zu jeder Zeit eine geringere Eisenkonzentration im Organismus vorhanden sei als bei den besser resorbierbaren Ferrosalzen. Uns erscheint die Lösung dieser Discrepanz am ehesten in einem verschiedenen Verhalten des Entgiftungsmechanismus der Leber gegenüber zwei- und dreiwertigem Eisen zu liegen. In dieser Richtung weist auch die von *Starkenstein* aufgefundene wichtige Tatsache, daß nach Verfütterung von Eisenverbindungen ohne Unterschied der Wertigkeit, stets der weitaus größere Teil des Eisens sich im Darmkanal findet, obwohl gleichzeitig die positive Resorption durch den Eisennachweis in den Organen jederzeit bestätigt werden kann. Deswegen wird angenommen, „daß das resorbierte Eisen mit verhältnismäßig großer Geschwindigkeit wieder in den Magen-Darm-Kanal ausgeschieden wird, und daß zur Zeit immer nur ein verhältnismäßig kleiner Bruchteil des verfütterten Eisens jenseits des Magen-Darm-Kanals kreist". Darnach erscheint für diesen Vorgang Ausscheidung des Eisens durch die Leber, von welcher ja das von den oberen und mittleren Darmpartien resorbierte Eisen zwangsläufig gefiltert wird, von ausschlaggebender Bedeutung. Leider liegen Versuche nach dieser Richtung noch nicht vor.

## Über die Beziehungen zwischen enterohepatischem Kreislauf und den Entgiftungsvorgängen in der Leber.

*Schiff*[247], dem wir auf dem Gebiete der Stoffwechselpathologie wesentliche Fortschritte verdanken, entwickelte als erster die Idee eines enterohepatischen Kreislaufs der Galle*. Seine Untersuchungen ergaben, daß die Injektion von Galle (Hunde- oder auch Ochsengalle), welche in den Magen-Darm-Tractus des Hundes gemacht wurde, die Sekretionsgeschwindigkeit der Galle und den Prozentgehalt an festen Bestandteilen erhöhte. Wie die Galle wirkten auch gallensaure Salze. Injektion ins Blut sowie Einführung dieser Stoffe in die Bauchhöhle, hatten denselben Erfolg. Eine Reihe von Nachuntersuchern konnten die Experimente von *Schiff* bestätigen, so *Rosenkrantz*[248], *Paschkis*[249], *Baldi, Prevost* und *Binet*[250]. Nach Injektion von Galle und gallensauren Salzen in Magen, Darm und Blut fand sich eine Vermehrung der Gallensekretion und der festen Gallenbestandteile. *Stadel-*

* Der Ausdruck: enterohepatischer Kreislauf stammt von *Weinland,* Nagels Handbuch der Physiologie II, 514.

*mann*[251] stellt auf Grund von Versuchen von *Nissen* die bis dahin bekannten Tatsachen über den enterohepatischen Kreislauf in folgenden Sätzen zusammen:

„1. Bei der Einführung von Galle oder gallensauren Alkalien in reichlichen Gaben per os kommt es zu einer vermehrten Wasser- und Gallensäurenausscheidung durch die Leber. Der Gallenfarbstoff verhält sich dabei different.

2. Die Vermehrung der Wasserausscheidung ist eine bis zu 24 ja 36 Stunden andauernde. Die Vermehrung der Gallensäureausscheidung geht nicht über 12—24 Stunden hinaus.

3. Die die Vermehrung bedingenden Faktoren sind die Gallensäuren.

4. Die erhöhte Gallensäuremenge kommt infolge einer specifischen Ausscheidung der aus dem Darmtractus resorbierten Gallensäuren zu stande. Resorption und Ausscheidung gehen Hand in Hand und sind beide als ziemlich vollständig zu betrachten. Dabei erscheint die dem Hunde einverleibte Glykokolsäure nicht — oder wenigstens nur zum geringsten Teil — als solche wieder in der ausgeschiedenen Galle.

5. Die vermehrte Wasserausscheidung ist der Ausdruck einer durch die Gallensäuren bedingten Reizwirkung auf die Leberzellen".

„Die große Wahrscheinlichkeit", so fährt *Stadelmann* fort, „spricht für die direkte Ausscheidung der aus dem Darmtractus resorbierten Gallensäuren durch die Leber; nur dieses Moment kann, da eine Verbrennung im Blute vollkommen zurückzuweisen ist, erklären, warum die großen Mengen von Gallensäuren, welche täglich im Organismus zur Resorption kommen, nicht ihren verderblichen Einfluß auf denselben ausüben, den wir später als Wirkung derselben kennenlernen werden". Damit ist in kurzen Sätzen die Tatsache eines enterohepatischen Kreislaufes festgelegt, ohne daß man sich allerdings über die große Bedeutung dieser Vorgänge für die Resorption von Nahrungsmitteln und unlöslichen chemischen Stoffen (z. B. Arzneimitteln) sowie über die Bedeutung dieses Kreislaufes für die Entgiftungsvorgänge in der Leber klar werden konnte. Das ist erst ermöglicht worden durch die grundlegenden Versuche von *Heinrich Wieland*[252].

Überlegen wir uns kurz den Weg, den eine resorbierbare gallenfähige Substanz (Syncholicum) vom Darmtractus bis in den allgemeinen Blutkreislauf zurücklegen muß. Nach dem Durchdringen der Darmepithelien gelangt diese, falls sie nicht mit dem Lymphstrom fortgeführt wird, ins Pfortaderblut, mit diesem dann in das Gefäßwundernetz der Leber. Hier wird sie am *Kupffer*schen Sternzellensystem mit dem Blutstrom vorbeigeführt und aus dem Blutstrom abgefiltert. Sie passiert dann nacheinander Sternzelle (eventuell Lymphraum) und Leberzelle und gelangt von dort aus umgewandelt oder unangegriffen in die Gallencapillaren und mit den ableitenden Gallenwegen wieder in den Darm. Eine derartige Substanz könnte diesen enterohepatischen Kreislauf ad infinitum fortsetzen, wenn sie immer wieder quantitativ resorbiert würde und ferner keiner chemischen Umänderung auf dem ganzen enterohepatischen Wege unterworfen sein würde. Ein solcher Idealstoff existiert nicht. Denn es gibt kaum chemische Verbindungen, die nicht unter geeigneten biologischen Bedingungen umgewandelt werden könnten. Das Maß dieser Umwandlungen innerhalb des Lebersystems ist durch das hier herrschende biochemische Milieu bestimmt und im

ersten Teil dieser Arbeit näher beschrieben. Bezeichnen wir solche sich unserem Idealstoff nähernden Substanzen als leberfeste Stoffe, so gehören die freien Gallensäuren, ob sie nun in der Leber oder anderswo gebildet werden (Haut u. s. w.), zu den leberfesten Stoffen, am ehesten die Trioxycholancarbonsäure, die eigentliche Cholsäure, und ferner das Cholesterin. Ihre Oberflächenaktivität, ihre lipoiden und choleinogenen Eigenschaften in Verbindung mit ihrer Leberfestigkeit machen diese eng miteinander verwandten chemischen Individuen geeignet, als Motor des enterohepatischen Kreislaufes zu dienen. Kraft des Choleinprinzips machen die Gallensäuren wasser- und lipoidunlösliche Stoffe löslich und resorptionsfähig. Durch ihre lockere (Molekül-) Bindung spalten sie innerhalb der Leber durch saure oder alkalische Hydrolyse[253] die transportierten Stoffe wieder ab, nachdem sie in ihrer Eigenschaft als hervorragende Syncholica die locker gebundenen asyncholischen Substanzen in Form der Choleinsäuren zunächst leberfähig gemacht haben. So kann die Leberzelle oder bereits die Sternzelle über Verwertung oder Ausscheidung der herangeführten Stoffe entscheiden. Das alles gilt für die Substanzen meist organisch-chemischer Natur, welche dem Choleinprinzip unterworfen sind[254]. Darüber hinaus aber regulieren die Gallensäuren die Wasserbewegung im enterohepatischen Kreislauf und schaffen damit zugleich die Vorbedingung zum Transport direkt resorbierbarer löslicher Verbindungen, z. B. auch der anorganischen Salze. Auch diese sowie die in kolloidaler Form von der Darmwand aufgenommenen Körper, werden durch das Filter des Sternzellenapparates der Leber zugeführt und, wie wir oben sahen, zum größten Teil abgefangen. Ob sie als Syncholica oder Synurica von dort aus zur Ausscheidung gelangen oder weitergegeben werden, hängt von ihrer Natur ab und vom jeweiligen funktionellen Zustande der Leber im Rhythmus des Stoffwechsels[255].

Wir würden es aber beim enterohepatischen Kreislauf der Stoffe mit einer im Effekt leerlaufenden Maschine in bezug auf alle Syncholica zu tun haben, wenn nicht ein weiterer Mechanismus eingeschaltet wäre, der eine vollständige Rückresorption indifferenter oder gar schädlicher Stoffe ausschlösse. Man kann sich vorstellen, daß ein Teil der Syncholica dadurch allmählich eliminiert wird, daß neben den oben angeführten physikalischen Bedingungen (Darmmilieu und Darmbewegung), in der Leber immer wieder eine teilweise Zerstörung infolge chemischen Abbaus stattfindet. Dieser Mechanismus besteht erfahrungsgemäß z. B. für einige Arzneimittel und Farbstoffe. Man kann aber auch annehmen, daß die Leberpassage einen Stoff so abändert, daß er nunmehr die Resorptionsfähigkeit gegenüber der Darmwand verliert. Das wissen wir für das Bilirubin, welches nach seiner Umwandlung in Urobilin, nicht mehr im gleichen Maße resorbiert wird. Auch das Cholesterin erscheint durch die teilweise Umwandlung in Koprosterin in seiner Rückresorptionsfähigkeit wesentlich vermindert zu werden. Nicht anders steht es um die Entgiftungspaarungen einer großen Reihe organischer Verbindungen, welche wir im ersten Teil beschrieben haben, und die auch nach *Schüller*[256] vielfach mit einer Überführung lipoidlöslicher in lipoidunlösliche Stoffe verknüpft sind. Damit dürfte nach allen Erfahrungen für derartig entgiftete Syncholica zum mindesten eine Erschwerung der Resorption aus dem Darm einhergehen. Eine größere Reihe der im Darm entstehenden Autotoxine (z. B. Phenole, Indican) verlieren durch

Paarung mit Schwefelsäure bei der Leberpassage ihre Resorptionsfähigkeit. Mit Recht bezeichnet *Combe*[257] deshalb die Leber im Rahmen des den Darm umgebenden dreifachen Giftschutzwalles 1. Darmschleimhaut, 2. Leber, 3. antitoxische innersekretorische Drüsen als einen der wichtigsten Posten.

Die in den enterohepatischen Kreislauf gelangenden Schwermetalle unterliegen bei ihrem Durchgang durch die Leber, wie wir am Beispiel des Eisens zeigen konnten[258], vielfach einer Umwandlung im Sinne einer Resorptionserschwerung gegenüber der Darmschleimhaut. So ist das in der Leber mittels der Blaureaktion nachweisbare Eisen fast stets dreiwertig, und nur bei schweren Parenchymdegenerationen kann man in diesem Organ zweiwertiges Eisen nachweisen. So wird auch das vom Darm aus resorbierte Ferroeisen nach einmaligem Kreislauf zwischen Darm-Leber-Galle in die schwerer resorbierbare dreiwertige Form übergehen. Zudem muß die Bindung der Metalle an das schwer resorbierbare Sulfat-Ion, welches in der Leber vergleichsweise reichlich vorhanden ist, an sich schon eine Resorptionseinschränkung auch der Kationen bedingen.

So ist die Leber dem Darm-Pfortader-System vorgeschaltet wie ein Filter, welches bei voller Funktionsfähigkeit unter den vom Magen-Darm-Tractus herangeführten Stoffen nur die in den allgemeinen Kreislauf übertreten läßt, die dem Stoffwechsel dienen und an sich unschädlich sind. Alle nicht indifferenten Stoffe aber, soweit sie Syncholica sind, werden im enterohepatischen Kreislauf über die Galle dem Darm wieder zugeführt, sehr oft in einer Form, die eine zweite Resorption durch die Darmschleimhaut nunmehr erschwert oder gar ausschließt. Darin liegt die mit moderner Methodik noch wenig erforschte Bedeutung des enterohepatischen Kreislaufs.

**Literatur:** [1] *Schüller J.*, Über die Entgiftungspaarungen im Organismus. A. f. exp. **1925**, CVI, 265. — [2] *Boehm*, Die chemischen Krankheitsursachen in Krehl u. Marchand, Allgemeine Pathologie. I. — [3] *Heinz R.*, Handb. d. exp. Pharm. **1904**. — [4] *Meyer-Gottlieb*, Handb. d. exp. Pharm. **1923**. — [5] *Oswald*, Chem. Konstit. u. pharm. Wirkung. Berlin **1924**. — [6] *Starkenstein* in Kraus-Brugsch **1923**, IX. — [7] *Pfeiffer*, Handb. d. exp. Path. Berlin **1924**. — [8] *Kobert*, Lehrb. d. Toxikologie. I. — [9] *Mann* u. *Magath*, Erg. d. Phys. XXIII. — [10] *Embden* u. Mitarbeiter in Hofmeisters Beiträgen. VI, 8 u. 11. — [11] *Knoop* in Hofmeisters Beiträgen **1908**, XI, 318. — [12] *Fischler*, Physiologie und Pathologie der Leber. **1925**. — [13] *Knoop*, Hofmeisters Beiträge **1908**, XI, 202. — [14] *Friedmann*, Hofmeisters Beiträge XI, 318, u. VIII, 129. — [15] *Embden*, a. a. O. — [16] *Brugsch* u. *Horsters*, Biochem. Zt. CXLVII u. CLI. — [17] *Thannhauser* u. *Schaber*, Kl. Woch. **1926**, V, 252; *Carlson J.*, J. of Am. med. ass. **1925**, LXXXV, 1468; *Bürger* u. *Habs*, Kl. Woch. **1927**, VI, 2221. — [18] *Fischler*, Physiologie etc. Berlin **1925**. — [19] *Singer*, A. f. Verdkr. **1928**, XLII, 20. — [20] *Widal*, Presse méd. **1920** u. **1921**. — [21] *Chasakky*, Zt. f. kl. Med. **1927**, CV, 349. — [22] *Fosse*, Compt. rend., 154. — [23] *Carlson A. J.*, J. of Am. med. ass. **1925**, LXXXV, 1468. — [24] *Paroulek*, Sbornik lekarsky **1925**, XXVI, 1. — [25] *Thompson*, J. of phys. XXXII, XXXIII. — [26] *v. Schröder*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 15. — [27] *Hofmeister*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXXVII. — [28] *Batelli* u. *Stern*, Cpt. r. soc. biol. **1909**, LXVII u. LXVIII. — [29] *Oswald*, Konstitution und Wirkung. Berlin **1924**. — [30] *Kendall* u. *Nord*, J. of biol. chem. **1927**, LXIX, 295. — [31] *Johnson* u. *Voegtlin*, J. of biol. chem. **1926**, LXX, 793. — [32] *Roger*, a. a. O. — [33] *Felix* u. *Böttcher*, Zt. f. phys. Chem. **1925**, CXLIII, 133. — [34] *Loeper, Decourt* et *Garvin*. Presse méd. **1927**, XXXV, 321. — [35] *Willstätter*, Zeischrift für physiologische Chemie **1927**, CLXVII, 303. — [36] *Embden* u. Mitarbeiter, a. a. O. — [37] *Paroulek*, Act. med. scand. **1928**, LXVIII, 79. — [38] *Schiff*, Arch. scienc. phys. **1877**. — [39] *Woronsoff* u. *Leobowitsch*, Int. Beitr. z. Path. u. Ther. **1913**, III, 180. — [40] *Dixon* and *Lee*, Qu. j. exp. phys. **1912**, V, 273. — [41] *Clark*, Qu. j. exp. phys. **1912**, V, 386. — [42] *Roger*, a. a. O., S. 237.

— [43] *Roger,* Phys. et path. du foie. Paris **1922**. — [44] *Händel,* Zt. f. exp. Med. **1925**, XLVII, 145. — [45] *Verhogen* u. *Kotliar,* zit. nach *Roger,* a. a. O., S. 247. — [46] *Fränkel,* Arzneimittelsynthese. Berlin **1926**; *Kobert R.,* Intoxikationen. **1902**, I. — [47] *Oppenheimer* u. *Kuhn,* Lehrbuch der Energien. Leipzig **1927**, S. 189 ff. — [48] *Wieland H.,* Zt. f. phys. Chem. XCVII, 1. — [49] *Roger,* Phys. du foie **1922**, 250 ff. — [50] *Roger,* a. a. O., 251. — [51] Siehe auch *Schmitz,* Lehrbuch **1921** u. *Schmiedeberg,* A. f. exp. Path. u. Pharm. XIV, 306; Formel von *Haworth,* J. of chem. soc. **1926**. — [52] *Neubauer O.,* A. f. exp. Path. u. Pharm. XLVI, 133. — [53] *Stejskal* u. *Grünwald,* Wr. kl. Woch. **1909**, Nr. 30. — [54] *Fränkel,* Arzneimittelsynthese. Berlin 1912, 187. — [55] *Baumann,* Pflügers A. XIII, 285. — [56] *Embden* u. *Glässner,* Hofmeisters Beiträge **1902**, I, 390. — [57] *Täuber,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1895**, XXXVI, 197. — [58] *Lang,* Zt. f. phys. Chem. **1900**, XXIX, 305. — [59] *Mann* u. *Magath,* Erg. d. Phys. **1924**, XXIII, 248. — [60] *Fischler,* a. a. O. — [61] *Walter,* A. f. exp. Path. u. Pharm. VII, 148. — [62] *His W.,* A. f. exp. Path. u. Pharm. XXII, 253. — [63] *Gottlieb,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1895**, XXXVI, 45. — [64] *Tomita,* Biochem. Zt. **1921**, CXVI. — [65] *Kamei,* J. of biochem. **1927**, VII, 197. — [66] *Schüller,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1925**, CVI, 265. — [67] *Scherwin,* J. of biol. chem. **1926**, LXVIII, 565. — [68] *Sakurada* u. *Sato,* Tohoku journ. of exp. med. **1927**, IX, 66. — [69] *Roger,* Cpt. r. soc. biol. **1897** u. **1898**; ferner im Dict. de phys. **1904**, VI, 732 und An. faculd. Med. **1917**. — [70] *Werigo,* zit. nach *Roger,* Phys. et path. du foie **1922**. — [71] *Krause P.,* Th. d. G. **1929**, LXX, 49. — [72] *Kuczinski,* zit. nach *Standenath,* Reticuloendothel. Leipzig **1925**. — [73] *Hahn* u. *Skramlik,* Biochem. Zt. XCVIII, 120. — [74] *Lauder Brunton* u. *Bokerham,* zit. nach *Roger,* Phys. du foie, Paris **1922**. — [75] *Adler* u. *Reimann,* Zt. f. exp. Med. **1925**, XLVII, 617. — [76] *Berg, Zan* and *Jobling,* Proc. soc. exp. biol. a. med. **1927**, XXIV, 433. — [77] *Bieling, Isaac, Siegmund,* zit. nach *Standenath,* Reticuloendothel **1925**. — [78] *Oppenheimer-Kuhn,* Lehrbuch der Enzyme. **1927**. — [79] *Rothberger* u. *Winterberg,* Zt. f. Path. **1900**, I, 312. — [80] *Roger,* Action du foie sur les poisons. **1887**. — [81] *Roger,* Phys. du foie, s. o. — [28] *Cornwald* and *Myers,* Am. j. of syph. **1925**, IX, 256. — [83] *Duhammel,* Cpt. r. soc. biol. **1919**, LXXXII. — [84] *Siccardi* u. *Roucato,* zit. nach *Roger.* — [85] *Slowotzoff,* Beitr. z. chem. Phys. u. Path. I, 281. — [86] *Vamossy,* Arch. int. pharm. et ther. **1904**, XIII, 155. — [87] *Roger,* a. a. O., 232. — [88] *Gottlieb,* Zt. f. phys. Chem. **1891**, XV, 371. — [89] *Jacobi* u. *Zaleski,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1891**, XXVIII, 256. — [90] *Arnold,* Virchows A. **1901**, CLXVI. — [91] *Fischler,* Physiologie der Leber. **1925**. — [92] *Gross-Schmitzdorf,* A. d. Kr. München **1906—1908**, XIV. — [93] *Stadelmann,* Der Ikterus. Stuttgart **1891**. — [94] *Rothberger* u. *Winterberg,* Zt. f. Path. **1900**, I, 392. — [95] *Fischler,* a a. O., S. 265. — [96] Internat. Kongreß Wiesbaden **1928**; ferner: *Rosenthal, Licht* u. *Melchior,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1926**, CXV, 138. — [97] *Rosenthal, Wislicki* u. *Kollek,* Kl. Woch. **1928**, VII, 972—977. — [98] *Tanigushi,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1928**, CXXX, 47. — [99] *Mann, Sheard, Bollmann* and *Baldes,* Am. j. of phys. **1925**, LXXIV, 48; **1926**, LXXVII, 219; *Melchior, Rosenthal* u. *Licht,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1927**, CVII, 238. — [100] *F. Rosenthal* u. *P. Holzer,* D. A. f. kl. Med. **1921**, CXXXV, 257. — [101] *Brugsch,* D. med. Woch. **1929**. — [102] *Schilling,* Berl. kl. Woch. **1921**, Nr. 31, S. 881. — [103] *Nathan,* Thèse de Paris **1908**. — [104] *Skramlik* u. *Hünermann,* Zt. f. exp. Med. **1920**, XI. — [105] *Brugsch* u. Mitarbeiter, Zt. f. exp. Med. **1920**, XXXIV. — [106] *Petow* u. *Witkower,* Zt. f. exp. Med. **1929**, LXIV, 736. — [107] *Bennhold,* Internat. Kongreß. Wiesbaden **1929**. — [108] *Hunters* u. *Eagles,* J. of biol. chem. **1927**, LXXII, 167. — [109] *Eppinger,* s. bei Kraus-Brugsch, VI, 2, 171. — [110] *Rous,* Am. j. of med. sc. CLXX, 625. — [111] *Mautner,* Kl. Woch. **1924**, 3. Jahrg., Nr. 51 u. 52. — [112] *Mautner* u. *Pick,* M. med. Woch. **1916**, 1141; Biochem. Zt. **1922**, CXVII, 115. — [113] *Mautner,* Kl. Woch. **1924**, III, 2321, 2369. — [114] *Leffler* u. *Nordmann,* Virchows A. **1925**, CCLVII, 119. — [115] *Yukujiro Abe,* Biochem. Zt. **1921**, CLXV, 277. — [116] *Pratt,* Beitr. z. path. Anat. u. s. w. **1927**, LXXVIII, 544. — [117] *de Haan* u. *Hockstra,* A. f. exp. Zellforschung **1927**, V. — [118] *Jaffe* u. *Bermann,* A. f. path. Anat. **1928**, LVIII, 1020. — [119] *Cramer* u. *Ludfort,* J. of phys. **1926**, LXII, 74. — [120] *Cajal,* Trav. laborat rech. biol. Madrio **1907**, V, 151; *Golgi,* Arch. ital. de biol. **1883**, XIX, 5 und **1909**, LI. — [121] *Stropeni,* Boll. soc. med.-chir. Pavia **1908**. — [122] *Holmgren,* Anat. Anz. **1903**, XX, 433; XXI, 477; XXII, 9, 313. — [123] *Forsgren,* Skand. Arch. Phys. **1928**, LIII, 137 (s. auch weiter unten). — [124] *Goldmann,* Die äußere und innere Sekretion des gesamten Organismus.

Tübingen **1909**. — [125] *Schulemann*, Zt. f. exp. Path. u. Ther. **1912**, XI, 306; Biochem. Zt. **1917**. LXXX, 1. — [126] *v. Moellendorf*, Erg. d. Phys. **1920**, XVIII, 140; Erg. d. Anat. **1923**, XXIV, 178. — [127] *Pfeiffer* u. *Standenath*, Zt. f. exp. Med. **1923**, XXXVII, 184. — [128] *Kuczynski*, Virchows A. **1922**, CCXXXIX, 186. — [129] *Standenath* etc., Reticuloendothel. Leipzig **1925**. — [130] *v. Moellendorf*, Erg. d. Phys. **1920**, XVIII, 140; Erg. d. Anat. **1923**, XXIV, 278. — [131] *Becher S.*, Echtfärbung der Zellkerne. Berlin **1921**. — [132] *Schulemann*, a. a. O. — [133] *Boerner-Patzelt*, Zt. f. exp. Med. **1923**, XXXIV, 336. — [134] *Kuczynski*, a. a. O. — [135] *v. Moellendorf*, a. a. O. — [136] *Eppinger*, Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin **1920**. — [137] *Schmidt M. B.*, Verh. d. D. path. Ges. **1912** u. **1914**. — [138] *Lepehne*, Zieglers Beitr. **1918**, LXIV, 55. — [139] *Seifert*, Kl. Woch. **1922**, S. 2374. — [140] *Zokoloff*, Virchows A. **1923**, CCXLV, 203. — [141] *Kotake*, *Masai* u. *Mori*, Rona **1923**, 270. — [142] *Standenath*, Zt. f. Imm. **1923**, XXXVIII, 19. — [143] Literatur s. bei *Standemath*, Die Reticuloendothelien. Leipzig **1925**. — [144] *Rosenthal*, *Moses* u. *Petsol*, Kl. Woch. **1924**, 482. — [145] *Nosaka*, Folia endocrin. japan. **1928**, III, 1558. — [146] *Fischer* u. *Hjarre*, Mitt. a. d. Gr. **1928**, XL, 663. — [147] *Frank* u. *Förster*. Biochem. Zt. **1925**, CLIX, 48. — [148] *Forsgren*, Zt. f. Zellforschung u. mikroskop. Anat. **1928**, VI, 674. — [149] *Honda*, Biochem. Zt. **1927**, CXCI, 13 u. 34. — [150] *Fischler*, Physiologie und Pathologie der Leber. Berlin **1925**, S. 21—23. — [151] *Mann* u. *Magath*, Erg. d. Phys. **1924**, XXIII, 248. — [152] *Perconito*, Riforma med. **1920**, XXXVI, 830. — *Mann* u. *Magath*, Erg. d. Phys. **1924**, XXIII, 251 u. 252. — [154] *Brugsch* u. *Horsters*, A. f. exp. Path. u. Pharm. **1927**, CXXIV, 129. — [155] *Meyer-Bisch*, Erg. d. inn. Med. XXXIII. — [156] *Cori* u. *Goltz*, Proc. soc. exp. biol. **1925**, XXIII, 124. — [157] *Beckmann*, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. **1927**, 250 u. 281. — [158] *Bollmann*, *Mann* u. *Magath*, Am. j. of phys. **1925**, LXXIV, 238. — [159] *Beckmann*, D. A. f. kl. Med. **1928**, CLIX, 129; Kl. Woch. **1927**, VI, 2229. — [160] *Adler* u. *Lange*, D. A. f. kl. Med. **1927**, CLVII, 129. — [161] *Noah*, Kl. Woch. **1927**, VI, 1465. — [162] *Thannhauser* u. *Schaber*, Kl. Woch. **1926**, V, 252. — [163] *Takawa*, Kyoto Skad. Zaschi **1928**, II, 55. — [164] *Thannhauser* u. Mitarbeiter, A. f. exp. Pharm. u. Ther. **1928**. — [165] *Parnas* u. *Wisiecki*, Biochem. Zt. **1926**, CLXXIII, 224; *Wowsni* u. *Gelbird*, Zt. f. exp. Med. **1926**, LI, 518. — [166] *Burchi*, Folia clin. chem. **1927**, II, 5. — [167] *James*, *Langhton* u. *McCallum*, J. of Am. med. ass. **1926**, LXXXVII, 317. — [168] *Mayor*, J. of Am. med. ass. **1926**, LXXXVII, 311. — [169] *Loew*, Pflügers A. **1924**, CCVI. — [170] *Zuelzer*, Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden **1929**. — [171] *Brugsch* u. *Horsters*, Cholerese und Choleretica. I. bis III. Mitt. Zt. f. exp. Med. **1923**, XXXVIII, 367; **1924**, XLIII, 517 u. 716. — [172] *Brugsch* u. *Gillert*, Zt. f. exp. Med. **1924**, XLIII, 539. — [173] *Brugsch* u. *Margolin*, zit. nach *Brugsch*, Medizinische Klinik **1924**. — [174] *Brugsch* u. *Horsters*, Medizinische Klinik **1924**, Nr. 20. — [175] *Nagel*, Handbuch der Physiologie. Braunschweig **1907**. — [176] *Hammarsten*, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Berlin **1926**. — [177] *Fox*, Quart. journ. of med. **1927**, XXI. — [178] *Braus H.*, Lehrbuch der Anatomie des Menschen. II. Berlin **1924**. — [179] *Wieland* u. *Sorge*, Zt. f. phys. Chem. **1917**, XCVII, 1. — [180] *Frerichs*, *Quincke* u. *Stadelmann*, Der Ikterus. Stuttgart **1891**. — [181] *Quincke*, *Hoppe* u. *Seyler*, Leberkrankheiten. Wien **1899**. — [182] *Brugsch-Gillert*, Cholerese und Choleritica. V. Zt. f. exp. Med. **1926**, LII, 785. — [183] *Thannhauser* u. Mitarbeiter, A. f. exp. Path. u. Pharm. **1928**. — [184] *Gillert*, Zt. f. exp. Med. **1926**, LII, 785. — [185] *Rosenthal F.*, *Wislicki* u. *Melchior*, Zt. f. exp. Med. **1927**, LIV, 795. — [186] *Davidson* and *Emerson*, Arch. of surg. **1927**, XV, 57. — [187] *Wathan*, Thèse de Paris **1908**. — [188] *Minkowski*, A. f. exp. Path. u. Pharm. **1893**, XXXI, 85. — [189] *Umber*, Stoffwechsel. Berlin **1925**, 292. — [190] *Brugsch* u. *Horsters*, Cholerese und Choleretica. Kl. Woch. **1923**. — [191] *Brugsch* u. *Horsters*, Cholagogie und Cholagoga. A. f. exp. Path. u. Pharm. CXVIII, 267 u. 292. — [192] *Brugsch* u. *Horsters*, Syncholie und Syncholica. A. f. exp. Path. u. Pharm. CXXIV. — [193] *Brugsch* u. *Horsters*, A. f. exp. Path. u. Pharm. **1927**, CXXIV, 129. — [194] *Tada*, zit. nach *Ibuki*. A. f. exp. Path. u. Pharm. **1927**, CXXIV, 370. — [195] *v. Möllendorf*, Ergebnisse d. Physiologie **1920**, XVIII, 257. — [196] *Ibuki*, A. f. exp. Path. u. Pharm. **1927**, CXXIV, 370. — [197] *Brugsch* u. *Horsters*, A. f. exp. Path. u. Pharm. **1927**, CCXXIV, 129. — [198] *Sandforth M. Rosenthal*, J. of Am. med. ass. **1925**, LXXXIII, 1049. — [199] *Abel* and *Rowntree*, J. of pharm. and exp. therap. **1910**, 231. — [200] *Aron*, *Beck* and *Schneider*, J. of Am. med. ass. **1921**, XXI, 77. — [201] *Bennhold*, Kongreß für innere Medizin. Wiesbaden **1929**. — [202] *Reimann*, *Adler* u. *Edel*, Med. Kl. **1926**,

XXII, 1253. — [203] *Reiche,* Kl. Woch. **1927,** VI, 112. — [204] *Bulmer,* Qu. j. of med. **1927,** XX, 101. — [205] *Walter,* Fol. clin. chem. mikros. **1926,** I, 103. — [206] *Schellong,* Med. Kl. **1926,** XXII, 1711. — [207] *Moller, Eggert* u. *Lundgaard,* Acta med. chand. **1926,** LXIII, 277. — [208] *Hoesch,* M. med. Woch. **1926,** LXIII, 1109. — [209] *Hauslick* and *de Eds,* J. of pharm. and exp. ther. **1926,** XXIX, 485. — [210] *Hatiegama,* Ann. de med. **1921,** X. — [211] *Rosenthal* u. *Falkenhausen,* Kl. Woch. **1922,** Nr. 17, S. 832. — [212] *Adlersberg* u. *Neubauer,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1926,** CXVII, 147. — [213] *Appelmans* et *Bouckart,* Arch. int. de méd. exp. **1926,** II, 259. — [214] *Elman* and *McMaster,* J. of exp. med. **1925,** XLII, 99. — [215] *de Tulio,* Folia med. **1927,** XIII, 215. — [216] *Bürger* u. *Habs,* Kl. Woch. **1927,** Nr. 6. — [217] *Edelmann,* Wr. kl. Woch. **1926,** Nr. 39. — [218] *Krause P.,* Th. d. G. **1929,** LXX, 49 und LXX, 120. — [219] *Kaewel* u. *Kühn,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1928,** CXXV, H. 3/4. — [220] *Kühn Fr.,* Zt. f. kl. Med. **1904,** LIII, 65. — [221] *Kaewel* u. *Kühn,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1927,** CXXV, 242; s. auch die Zusammenfassung von *Stertenbrink,* Erg. f. inn. Med. XXXIII, 143 ff.; ebenso *Kühn,* Erg. f. inn. Med. **1928,** XXXIII, 174—194. — [222] *Kaewel* u. *Kuhn,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1927,** CXXV, 247. — [223] Siehe auch im ersten Teil dieser Arbeit. — [224] *Mosler,* zit. nach *Hermann,* Handbuch der Physiologie. V, 1, 275. Diss. Dorpat **1857.** — [225] *Wichert,* Dissertation Dorpat **1860.** — [226] *Oidhmann,* Dissertation Würzburg **1852.** — [227] *Meder,* Dissertation Würzburg **1893.** — [227a] *Heubel,* Pathogenese und Symptome der Bleivergiftung. Berlin **1871.** — [228] *Annuschat,* Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie **1877,** VII, 45. — [229] *Bricker,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1928,** CXIX, 129. — [230] *Minot,* Medicine **1925,** IV, 1 und J. of inductr. hyg. **1924,** 125. — [231] *Behrens,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1925,** CIX, 332. — [232] *Kabanow,* zit. nach *Bricker,* a. a. O. — [233] *Geelmann,* A. f. Hyg. XCVI, 301. — [234] *Lewin* u. *Chajes,* Verh. d. Berl. Med. Ges. **1928,** LIX, 112. — [235] *Geelmann, Lewin* u. *Chajes,* D. med. Woch. **1928,** 1450. — [236] *Massa,* Clin. med. ital. **1925,** LVI, 385. — [237] *Ruge,* A. f. Derm. **1927,** CLIII, 518. — [238] *Höglund,* Zt. f. ges. Neur. **1924,** XCIX, 524. — [239] *Paderi,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1926,** XLI, 47. — [240] *Kuroda,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1927,** CXX, 330. — [241] *Jacoby,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1890,** XXVIII, 256. — [242] *Gottlieb,* Zt. f. phys. Chem. **1891,** XV, 371. — [243] *Kunkel,* Pflügers A. **1891,** L, 1 und **1895,** LXI, 595. — [244] *Abderhalden,* Zt. f. Biol. XXXIX, 193 und 195. — [245] *Starkenstein E.,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1928,** CXXVII, 107. — [246] *Schiff,* Nuove ricerche sulla circul. della bile e sulla cause dell'itteritia. Giorn. scienc. nat. **1868,** IV und Pflügers A. **1870,** III. — [247] *Rosenkrantz,* Virchows Jahresbericht **1879,** I. — [248] *Paschkis,* Wr. med. Jahrb. **1884.** — [249] *Baldi, Prevost* et *Binet,* Rev. méd. Suisse **1888.** — [250] *Stadelmann,* Der Ikterus. Stuttgart **1891.** — [251] *Wieland Heinrich* u. *Sorge,* Zt. f. phys. Chem. **1915,** XCVII, 1. — [252] *Rosenthal,* Bethe-Bergmann **1927,** III, 876. — [253] *Wieland* u. *Sorge,* Zt. f. Chem. **1916,** XCVII, 1. — [254] *Zipf C.,* Austauschbindungen. A. f. exp. Path. u. Pharm. **1927,** CXXIV, 259. — [255] *Schüller,* A. f. exp. Path. u. Pharm. **1925,** CVI, 265. — [256] *Combe,* L'auto-intoxication intestinale. Paris **1909.** — [257] *Starkenstein,* A. f. exp. Path. u. Pharm. CXXVII.

# Das Klimakterium.

Von Prof. Dr. **Rud. Th. v. Jaschke,** Gießen.

Mit einer Abbildung im Text.

Bekanntlich verstehen wir unter Klimakterium (Klimax, Übergangszeit, Wechseljahre, âge critique, change of life) die Zeit des Überganges aus dem geschlechtsreifen, fortpflanzungsfähigen Alter in das der sexuellen Ruhe. Äußerlich wird der Eintritt dieser Epoche gekennzeichnet durch das Aufhören der Menstruation, weshalb vielfach der Ausdruck Menopause synonym mit Klimakterium gebraucht wird, trotzdem er nur ein wenn auch wichtiges Symptom eines viel weiteren Symptomenkomplexes bezeichnet und genau so auch dem Greisenalter zukommt.

Mit dem Begriff „Klimakterium" verbindet sich im allgemeinen ein auf die Genitalfunktion beschränkter Inhalt, der in dem allmählichen Herabgleiten zur Fortpflanzungsunfähigkeit funktionell noch schärfer charakterisiert erscheint als durch die Menopause.

Zweckmäßig unterscheidet man zwischen natürlichem und künstlichem Klimakterium, welch letzteres fast ausschließlich auf dem Wege einer operativen oder durch Strahlen (Röntgenstrahlen, Radium) erzeugten Kastration (also durch Keimdrüsenentfernung oder Zerstörung des funktionierenden Keimdrüsengewebes) zu stande kommt.

Sowohl das natürliche Ausklingen der Periode der Geschlechtsreife wie die künstlich antezipierte Klimax gehen aber bei einer großen Mehrzahl von Individuen mit mannigfachen, in ihrer Ausdehnung, Stärke und Dauer außerordentlich wechselnden Störungen des Allgemeinbefindens einher, die wir unter dem weiteren Begriff des klimakterischen Symptomenkomplexes zusammenfassen möchten. Eine derartige Abgrenzung der Begriffe bietet auch für unsere Darstellung den Vorzug größerer Übersichtlichkeit. Wir werden zunächst die anatomischen und funktionellen Veränderungen am Genitalapparat abhandeln und dann erst die Erscheinungen im Gesamtorganismus besprechen.

Vorher aber scheint es uns zweckmäßig, das kausale Geschehen noch etwas schärfer herauszustellen. Der oben gebrauchte Ausdruck Erlöschen der Sexualfunktion bedarf einer noch schärferen Umgrenzung. Man kann — kausal gesehen — dafür besser sagen: Erlöschen des mensuellen Cyclus. Damit ist gemeint: 1. das allmähliche Erlöschen der cyclischen Funktion der Keimdrüsen, wie sie in Follikelwachstum, Eiabstoßung (Ovulation), Bildung, Wachstum und Rückbildung der Granulosadrüse (= Corpus luteum) ihren Ausdruck findet; 2. das

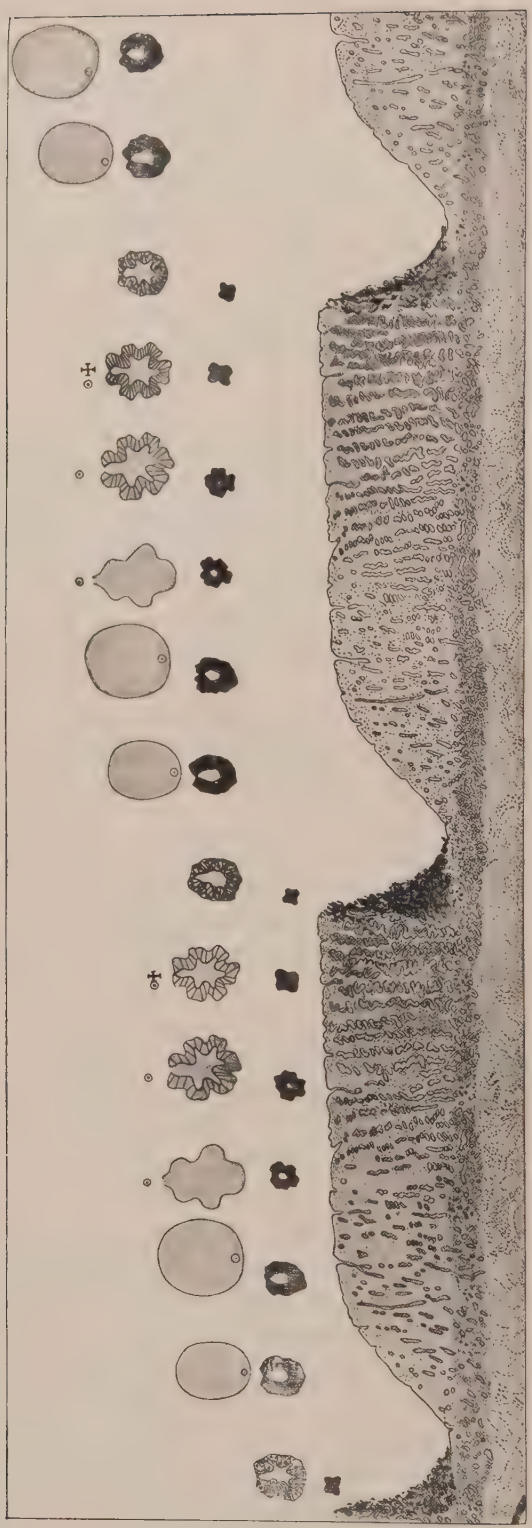


Fig. 4. Schematische Darstellung von Ovarial- und Uteruscyclus in ihrer gegenseitigen Abhängigkeit und teilweisen Überlagerung. (Nach *Rob. Schröder.*)

davon abhängige Erlöschen des mensuellen Cyclus in Aufbau und Abstoßung der als Functionalis bezeichneten oberflächlichen Schicht der Uterusschleimhaut.

Ovarial- und Uteruscyclus sind derart miteinander verkoppelt, daß dem Ovarium und in diesem der Eizelle die übergeordnete Rolle zukommt; anderseits sind die Cyclen derart überlagert, daß vor Ablauf eines vollen Ovarialcyclus bereits ein durch das Heranwachsen eines neuen Follikels bedingter zweiter Ovarialcyclus auf die cyclischen Vorgänge in der Uterusschleimhaut maßgebenden Einfluß gewinnt (vgl. Fig. 4). Zu besserem Verständnis für den diesen Dingen etwas Fernerstehenden ist es wohl notwendig, mit ein paar Worten noch auf wichtige Einzelheiten einzugehen.

Der Ovarialcyclus ist bestimmt durch Wachstum, Reifung und Untergang bzw. Implantation der befruchteten Eizelle. Unbekannte, dem menschlichen Organismus immanente Gesetze bedingen es, daß etwa alle 28 Tage (mit gewissen Abweichungen nach oben und unten) in der großen Zahl von Eifollikeln einer einen Wachstumsimpuls bekommt, der (gleichzeitig das Wachstum anderer Eifollikel hemmend) dabei immer mehr aus den tieferen Eierstockschichten an die Oberfläche drängt, wobei er unter Abscheiden von Flüssigkeit (Liquor folliculi)

in seinem Inneren zu einem 12—18 *mm* großen Bläschen (*Graaf*scher Follikel) heranwächst. Ein derartiger Follikel besteht, von außen nach innen vorgehend, zunächst aus einer Schale konzentrisch angeordneten geschichteten Eierstocksstromas (Theca externa), dann aber aus einer zartmaschigen, reich mit Capillaren ausgestatteten Schicht netzförmigen Gewebes, in dessen Lücken überall großleibige Zellen mesenchymaler Abstammung mit gut differenziertem Kern liegen (Theca interna). Auf diese Schicht folgt, durch eine feine Grenzfasermembran getrennt, nach innen die Membrana granulosa, die aus 2—4 Schichten großkernigen Follikelepithels (= Granulosazellen) besteht. Diese Membrana granulosa umschließt den Liquor folliculi und die Eizelle, in deren nächster Umgebung die Granulosazellen durch Massierung zu einem in das Follikelinnere vorspringenden Buckel (Eihügel) formiert sind. Je mehr Liquor folliculi sich absondert, desto dünner wird die Membrana granulosa. Mechanische Momente sind dafür maßgebend, daß je mehr der Follikel an die Eierstocksoberfläche heranrückt das der freien Oberfläche zunächst liegende Segment dem Druck des immer reichlicher sich abscheidenden Liquors am wenigsten Widerstand leistet; es wird demgemäß immer mehr verdünnt, bis schließlich auch die Circulation in der Theca interna an dieser Stelle geschädigt wird und die aufs äußerste verdünnte, in ihrer Ernährung geschädigte Wand an dieser Stelle einreißt (Follikelsprung), wobei der sich ergießende Liquor die Eizelle mit einer Schicht noch anhaftender Granulosazellen mitreißt. Mit dem Follikelsprung komplizieren sich die cyclischen Vorgänge insofern, als jetzt einmal das Schicksal der Eizelle, anderseits die Vorgänge in dem entleerten Follikel zu berücksichtigen sind.

Die Eizelle macht auf dem Wege in den Eileiter wahrscheinlich zunächst ihre der Befruchtungsfähigkeit dienenden Reife- oder Reduktionsteilungen durch und wird dann in der Tube teils durch Flimmerbewegung des Tubenepithels, teils durch Contraction der Eileitermuskulatur nach dem Uterus befördert. Im Falle der Befruchtung siedelt sie sich dort an, im Falle der Nichtbefruchtung geht sie — offenbar infolge von Nahrungsmangel — bald zu grunde.

In dem entleerten mit Blut gefüllten Follikel (Minderdruckblutung) gehen gleichzeitig die Umwandlungen vor sich, die aus ihm die Granulosadrüse (Corpus luteum) machen. Die an der Follikelinnenwand haftengebliebenen Zellen der Membrana granulosa hypertrophieren innerhalb von 3—4 Tagen derart auf das 3—4fache ihrer ursprünglichen Größe, so daß die Membrana granulosa infolge der dadurch bedingten starken Oberflächenvergrößerung nach dem Inneren des Follikels zu vorspringende Falten bilden muß, die auf dem Durchschnitt der Granulosadrüse ein halskrausenartiges Aussehen verleihen. Durch die von den Bindegewebs- und Gefäßzellen zwischen die Granulosazellen hineinsprossenden feinsten Fibrillen und Capillaren wird der Zusammenhalt der Zellen ein festerer als vorher. Die nächsten 8—10 Tage bedeuten das Blütestadium dieser Granulosadrüse, dadurch charakterisiert, daß durch aus der Theca interna hineinsprießende Gefäße die ganze Drüse vascularisiert wird. Offenbar erst durch diese Vascularisation erreicht das Corpus luteum den vollendeten Bau und Charakter einer endokrinen Drüse.

11—14 Tage nach dem Follikelsprung beginnen in der Granulosadrüse aber bereits Rückbildungsvorgänge, die sich im wesentlichen als ein Schrumpfungs-

und Verfettungsprozeß mit fortschreitender bindegewebiger Organisation und teilweiser Hyalinisierung darstellen. Nebenbei bemerkt bekommt erst mit dieser Fetteinlagerung die Granulosadrüse die gelbliche Farbe, der sie den Namen Corpus luteum verdankt. Der Farbstoff wird als Lipochrom bezeichnet.

Es mag schon hier hervorgehoben werden, daß der Höhepunkt der Entwicklung der Granulosadrüse etwa 3 Tage nach Beginn der Menstruationsblutung erreicht ist. Das Ende des gesamten Rückbildungsvorganges ist dagegen erst nach 10 Wochen erreicht. Abhängig ist der ganze Rückbildungsvorgang aber von dem Schicksal der Eizelle. Wird diese befruchtet, dann dauert das Blütestadium der Granulosa sehr viel länger, bleibt dagegen die Befruchtung der Eizelle aus, dann geht sie spätestens innerhalb von 10—14 Tagen nach dem Follikelsprung zu grunde. Und damit ist das Signal für die Rückbildung der Granulosadrüse gegeben. Gleichzeitig damit aber wird die Bahn frei für die Reifung eines neuen Follikels, der innerhalb von 10—14 Tagen wieder bis zum Stadium des Follikelsprunges heranreift und damit zur Bildung einer neuen Granulosadrüse führt.

Unter Berücksichtigung dieser zeitlichen Verhältnisse ergibt sich weiter, daß in den Keimdrüsen sogar 3 Generationscyclen nebeneinander herlaufen. Im Moment des Follikelsprunges einer Generation findet sich in den Keimdrüsen gleichzeitig ein Corpus luteum der 5. und eines der 9. Woche — wenigstens bei 4wöchentlichem Cyclustyp.

Besondere Bedeutung gewinnt der Ovarialcyclus für unsere Betrachtung dadurch, daß in engster kausaler Verknüpfung mit ihm auch in der Uterusschleimhaut cyclische Vorgänge sich abspielen, die allerdings auf die oberflächlichen Schichten der Schleimhaut, die sog. Functionalis (*Rob. Schröder*), beschränkt sind.

Bereits am 5. bis 6. Tage des mensuellen Cyclus von 28 Tagen, gerechnet vom 1. Tage der Menstruationsblutung ab, ist die Schleimhaut zwar überall von einer zusammenhängenden Epitheldecke überzogen, jedoch im ganzen niedrig, von einfachen Drüsenschläuchen durchsetzt. In den folgenden Tagen erfährt die Uterusschleimhaut nun eine rasch zu bestimmter Höhe führende Aufschichtung, die aber — wie *Rob. Schröder* erstmals gezeigt hat — auf die oberflächliche und deshalb als Functionalis bezeichnete Schleimhautschicht beschränkt ist. Hand in Hand damit werden vom 6. bis 10. Tage die Drüsen, entsprechend der Dickenzunahme der Schleimhaut, länger und bilden demgemäß im wesentlichen enge gestreckte Schläuche, während in den nächsten 4 Tagen — offenbar in Anpassung an die mit dem Größenwachstum der Drüsen nicht mehr ganz Schritt haltende Dickenzunahme der Schleimhaut — eine immer deutlichere Schlängelung der Drüsen sich bemerkbar macht. Damit hat die Hochschichtung der Functionalis ihren Höhepunkt erreicht und die von *Rob. Schröder* als Proliferationsphase bezeichnete, etwa auf den 5. bis 14. Tag des mensuellen Cyclus fallende Periode ihr Ende erreicht.

In den nächsten 5 Tagen nimmt die Schlängelung der Drüsen, die dabei korkzieherartig gewunden, später auf Schnitten geradezu sägeförmig konturiert erscheinen, noch zu. Es gesellt sich dazu noch ein neues Moment, nämlich die Erweiterung des Lumens und seine allmähliche Auffüllung mit schaumigem

Inhalt, der — was bisher nicht der Fall war — mit Mucincarmin sich färbt, Glykogen- und Fettablagerung zeigt. Im Gegensatz zur Proliferationsphase ist jetzt die Formveränderung der Drüsen nicht durch Vermehrung der Epithelien bedingt, sondern durch Größenzunahme der einzelnen Epithelzellen, die keinerlei Zeichen von Teilung und Vermehrung, dagegen eine deutliche sekretorische Tätigkeit erkennen lassen. Mit Recht hat daher *Schröder* dieser vom 14. oder 15. bis 28. Tag dauernden Periode den Namen „Sekretionsphase" gegeben.

Auch im Stroma spielen sich deutliche Veränderungen ab. Ist dieses im Beginn der Proliferationsphase noch dicht aus spindeligen Zellen aufgebaut, so erfährt es weiterhin eine immer stärkere Auflockerung unter Quellung der Stromazellen, die immer mehr den Charakter der Deciduazellen annehmen, d. h. zu großen blasigen Gebilden mit dunklem Kern umgewandelt werden.

Mit dem 28. Tag des Cyclus beginnt die Periode der Desquamation, d. h. es kommt unter Abstoßung der Epithelien, Thrombose, Stauungsblutungen und autolytischem Zerfall zu einer Abstoßung der gesamten Functionalis in Form von einzelnen nekrotischen Fetzen und Trümmern, die etwa am 2. Tage des Cyclus, d. h. am 2. Tage der Menstruationsblutung, ihren Höhepunkt erreicht.

Bereits am 3. Tage der menstruellen Blutausscheidung beginnt in der Uterusschleimhaut die Wundheilung durch Epithelialisierung von den zurückgebliebenen Drüsenresten aus — Stadium der Regeneration (*Rob. Schröder*).

Damit sind wir zum Ausgangspunkt unserer Schilderung zurückgekehrt, das Spiel beginnt von neuem.

Wichtiger noch als die Kenntnis dieser für ein tieferes Verständnis unentbehrlichen Einzelphasen des ovariellen und uterinen Cyclus ist aber in dem uns interessierenden Zusammenhang die Tatsache, daß der ovarielle Cyclus dem uterinen Cyclus übergeordnet ist. Er ist die notwendige Voraussetzung dafür. Beide Cyclen decken sich aber — wie schon aus unserer Schilderung hervorgeht — in ihrer zeitlichen Entwicklung nicht, sondern sind derart aneinandergekoppelt, daß sie sich gewissermaßen überschneiden. Die Fig. 4 mag besser als eine langatmige Beschreibung diese Verhältnisse klarmachen, so daß uns nur wenig hinzuzufügen bleibt.

Ohne reifenden Follikel im Ovar kommt es niemals in der Schleimhaut zu den als Proliferationsphase gekennzeichneten Veränderungen. Die Erscheinungen der Sekretionsphase stehen ebenso in kausaler Abhängigkeit von der Entwicklung der Granulosadrüse, wie die Desquamation der Uterusschleimhaut abhängig ist vom Beginn der Rückbildungsvorgänge im Corpus luteum. Demgemäß fällt bei 4wöchentlichem Cyclus der Ovulationstermin genau in die Grenze zwischen Proliferations- und Sekretionsphase, d. h. also auf den 14. bis 16. Tag.

Auf weitere Einzelheiten der individuellen Variationen brauchen wir für unsere Fragestellung nicht einzugehen.

Genau wie der Eintritt in die Geschlechtsreife (Menarche, Pubertät) mannigfachen Schwankungen unterliegt, genau so schwankt auch die Zeit des Eintritts der Menopause wie die Dauer der klimakterischen Übergangserscheinungen. Es hat daher verhältnismäßig geringen Wert festzustellen, daß im Durch-

schnitt großer Beobachtungsreihen (*Schaeffer, L. Mayer, Dietz*) die Menopause in den Beginn des 48. Lebensjahres fällt. Wichtiger erscheint die allgemein beobachtete große Streuungsbreite dieses Termins, wonach in $^3/_4$—$^4/_5$ aller Fälle die Menopause in die Zeit vom 45. bis 55. Jahre fällt. Nur in etwa 15% aller Fälle tritt sie schon im 41. bis 45. Jahre ein, in rund 1% erst im 56. bis 58. Jahre, wobei aber nicht selten Abnormitäten im Bereich des Genitalapparates (vor allem Myome) eine Rolle spielen. Auch die Fälle, in denen die Menopause schon vor dem 40. Jahre einsetzt (etwa 3—4% aller Frauen), dürften kaum noch als normal zu bezeichnen sein und finden gewöhnlich ihre Erklärung in schweren chronischen Erkrankungen, vor allem Tuberkulose, sowie in außerhalb der Keimdrüsen etablierten endokrinen Störungen, schweren Blutverlusten und ähnlichem.

Die naheliegende Vermutung, daß zwischen Termin der Menarche und Menopause gewisse Kausalbeziehungen bestehen, hat sich nach den sorgfältigen Untersuchungen von *Schaeffer* nicht bestätigen lassen. Es ließ sich nur allgemein feststellen, daß bei Frühmenstruierten die Gesamtdauer der Geschlechtsreife durchschnittlich 7 Jahre mehr beträgt als bei Spätmenstruierten. Demgegenüber hat die Angabe einer durchschnittlichen Dauer des geschlechtsreifen Alters von 30—31 Jahren (*Cohnstein, L. Mayer, Schaeffer, Tilt*) praktisch viel geringere Bedeutung.

Wichtiger in rein ärztlicher wie wissenschaftlicher Hinsicht scheint uns die Tatsache, daß die Dauer der klimakterischen Übergangszeit ebenfalls großen individuellen Schwankungen unterliegt. Wenn *Tilt* dafür $^1/_2$—1 Jahr, höchstens 2 Jahre, angibt, so trifft das nur so weit zu, als die bis zum endgültigen Eintritt der Menopause beobachteten Schwankungen des mensuellen Cyclus in Frage kommen. Berücksichtigt man den gesamten klimakterischen Symptomenkomplex, so kommt man — jedenfalls nach unseren Erfahrungen — in der Mehrzahl der Fälle zu wesentlich längeren Zeiträumen, bis endlich der neue Gleichgewichts- und Ruhezustand des Matronenalters erreicht ist. Natürlich darf man sich nicht vorstellen[1], daß der Eintritt in die Menopause plötzlich erfolgt. Das ist vielmehr nur in einer geringen Minderzahl von Fällen (14·7% nach *Tilt*) zutreffend. Schon etwas häufiger (16·8%) erfolgt der Übergang in der Weise, daß die Menstrualblutung allmählich immer geringer wird. Ebenso häufig kommt es zu immer länger werdenden Pausen zwischen den einzelnen Menstruationsblutungen; am seltensten (rund 5%) erfolgt der Übergang in der Form, daß die Blutungen häufiger als früher, dann auch wieder einmal in längeren Intervallen auftreten, während in etwa 3% aller Fälle der Menopause wechselnd starke oder sogar abnorm starke und langdauernde, regelmäßig oder unregelmäßig eintretende Blutungen vorangehen.

Angesichts der oben geschilderten engen Kausalbeziehungen zwischen Ovarial- und Uteruscyclus liegt es von vornherein nahe, das allmähliche Erlöschen des Ovarialcyclus für das Eintreten der Menopause verantwortlich zu machen. Ebenso ist es von vornherein wahrscheinlich, daß der allmähliche Funktionsausfall der Keimdrüsen als eines wichtigen Gliedes des gesamten endokrinen Apparates für die als klimakterischer

[1] Vgl. weiter unten.

Symptomenkomplex zusammengefaßten Allgemeinerscheinungen das wichtigste Agens darstellen dürfte. Anatomische wie klinische Untersuchungen bestätigen in der Tat diese Vermutung bis in Einzelheiten.

## Anatomische Veränderungen am Genitalapparat in der Zeit des Klimakteriums.

**1. Keimdrüsen.** Schon rein klinische Erfahrung zeigt, daß die Keimdrüsen klimakterischer Frauen — von pathologischen Veränderungen abgesehen — kleiner sind als die jüngerer Frauen. Genaue Organwägungen im Pathologischen Institut von *W. Müller* in Jena, die *Wehefritz* publiziert hat, ergaben auch bereits für das 5. Lebensjahrzehnt eine durchschnittliche Gewichtsabnahme um 3 *g*, während im 6. Lebensjahrzehnt das Gewicht der Keimdrüsen etwa auf die Hälfte (4·9 gegen 9—10 *g* der vollreifen Frau) absinkt. Von pathologischen Bildungen abgesehen, läßt schon die makroskopische Betrachtung der Keimdrüsen klimakterischer Frauen das allmähliche Verschwinden der Follikelbläschen und Corpora lutea verschiedener Entwicklungsstadien erkennen, womit allein schon die Größenabnahme zum größten Teil erklärt ist. Das senile Ovarium ist kleiner und platter und zeigt an der Oberfläche öfters tiefe Furchen.

Noch deutlicher erweist die histologische Untersuchung die allmähliche Einstellung der Ovarialfunktion, das Fehlen jeglicher cyclischen Umwandlung. Sowie kein neuer Follikel zur Reife kommt, bleibt auch im Uterus jede Proliferation der Schleimhaut aus, der ganze Uteruscyclus steht still — die Menopause setzt ein. Natürlich sind damit im Ovarium nicht etwa die Follikel verschwunden; man findet in den tieferen Schichten immer noch reichlich Follikel verschiedenster Größe und verschiedensten Wachstumstadiums. Die Entwicklung geht aber nicht mehr bis zur Bildung der *Graaf*schen Bläschen. Demgemäß fehlt die Ovulation und die Bildung neuer Corpora lutea. Die der letzten Ovulation entsprechende Granulosadrüse ist auch das letzte Corpus luteum, mit dessen völliger Rückbildung innerhalb der nächsten Monate das Ovarium überhaupt keine derartigen Bildungen mehr zeigt. Bald hört auch jedes weitere Wachstum der Follikel auf. Sie verfallen der Atresie. Freilich kann es — die eingangs gegebene klinische Schilderung deutet schon darauf hin — immer noch vorkommen, daß nach monatelanger Pause ein besonders lebensfähiges Ei es bis zur Reife bringt, demgemäß wieder ein *Graaf*scher Follikel sich bildet, Ovulation und Corpus-luteum-Bildung stattfinden — bis endlich die unwiderruflich letzte Ovulation erfolgt und damit die definitive Menopause erreicht ist. Wie *Rob. Schröder,* dem wir die wichtigen Einzelkenntnisse für diese Periode verdanken, festgestellt hat, findet man oft bis ins 3. Jahr hinein einzelne wachsende, wenn auch nicht mehr zur Reife gelangende Follikel, bis schließlich die großen Follikel sämtlich der Atresie anheimfallen, die Primordialfollikel zu kleinen hyalinen Körnern eingeschrumpft und durch Bindegewebe ersetzt sind.

Überhaupt besteht die wesentlichste Veränderung der Keimdrüsen im Klimakterium darin, daß das Parenchym (Follikel, Corpus luteum) zu grunde geht und durch Bindegewebe ersetzt wird. Demgemäß zeichnet sich das senile Ovarium durch seinen Bindegewebsreichtum aus. Aber auch dieses Bindegewebe

erfährt eine senile Involution; es erscheint gegenüber dem normalen Ovarialstroma ziemlich derb, sehnig, glänzend, in immer ausgedehnterem Maße hyalin umgewandelt. Nach dem Hilus ovarii zu nehmen die Gefäße die Hauptmasse für sich in Anspruch. Doch zeigen auch sie neben den Erscheinungen der als funktionelle Abnutzung schon früher da und dort bemerkbaren „Ovulationssklerose" (*Pankow*), d. h. Intimawucherungen mit Degenerationsprozessen in der Media, in zunehmendem Maße die Erscheinungen echter Atheromatose, die das senile Ovar charakterisieren.

2. **Uterus.** Sowie kein Follikel mehr reift, fällt für die Uterusschleimhaut der Stimulus zur Proliferation weg und es steht zu erwarten, daß mit der nach der letzten Desquamation erfolgten Regeneration auch die Uterusschleimhaut zunächst in einen Ruhezustand gerät. Immerhin ist dieser Ruhezustand noch kein völliger; denn wie oben geschildert findet zunächst doch noch ein gewisses Follikelwachstum statt und selbst wenn es nicht mehr zur Ovulation kommt, genügen doch diese Vorgänge, um auch in der Uterusschleimhaut wenigstens eine gewisse Aufschichtung anzuregen, die im Einzelfall sehr verschiedene Grade erreicht. Immerhin lassen solche „Übergangsschleimhäute" (*Rob. Schröder*) noch deutlich eine Functionalis erkennen, die manchmal noch die doppelte Dicke der Basalschicht erreicht. Erst mit völliger Einstellung jedes Follikelwachstums verfällt auch die Uterusschleimhaut allmählich der Atrophie: die gesamte Functionalis wird niedrig, die Drüsenschläuche enger, die cylindrischen Epithelien werden kubisch; schließlich schrumpft selbst die Basalis, die Drüsen gehen allmählich fast ganz zu grunde und auch das bindegewebige Stroma atrophiert immer mehr, so daß endlich das Oberflächenepithel der Schleimhaut fast direkt der Muskulatur aufsitzt.

Schon hier sei angemerkt, daß diese ganze Involutionsperiode natürlich nur unter streng physiologischen Verhältnissen genau der hier gegebenen Schilderung entsprechend abläuft und wie in jeder Übergangsperiode die Grenzen zu pathologischen Vorgängen durchaus fließende sind.

Der Wegfall stimulierender cyclischer Reize geht natürlich auch an den übrigen Schichten der Gebärmutter nicht spurlos vorüber. Der klimakterische Uterus nimmt allmählich unter zunehmender Atrophie der Muskelzellen und Zunahme des fibrillären, oft hyalinen Bindegewebes an Größe und Dicke ab, um schließlich zu einem oft recht dünnwandigen Sack einzuschrumpfen.

An Schleimhaut und Muskulatur des Uterus fällt, genau wie im Ovarium, die Starrwandigkeit der Gefäße auf, die neben der nach der Geburtenzahl sehr wechselnden Ausdehnung der sog. Graviditätssklerose und der prinzipiell mit ihr identischen Ovulationssklerose mit zunehmendem Alter auch immer deutlichere Zeichen von Atheromatose aufweisen.

Die klimakterische Involution betrifft aber nicht nur die am Cyclus so auffallend beteiligten Organe (Keimdrüsen und Uterus), sondern den gesamten Genitalapparat.

Der Mons veneris verliert allmählich seine Fettpolsterung, die Crines ergrauen, die Haut der großen Labien schrumpft, wird runzlig, die kleinen Labien werden zu dünnen, schlaffen Segeln und schließlich zu kaum noch erkennbaren Leistchen. Doch muß dazu angemerkt werden, daß diese Veränderungen in klassischer Ausprägung nur bei mageren Individuen sich finden; bei fetten Frauen

bleibt dagegen bis ins höchste Senium die Fettpolsterung eine gute und auch die Haut wird nicht runzlig, sondern nur spröde und derb; niemals fehlt freilich die Einschrumpfung der kleinen Labien und die Verengerung des Introitus vaginalis.

Die Scheide selbst zeigt im Klimakterium oft lange Zeit keinerlei makroskopisch auffallende Veränderungen. Jedenfalls sind die individuellen Unterschiede außerordentlich groß; früher oder später freilich fällt doch auf, daß die Durchsaftung eine geringere wird, der Turgor abnimmt und die selbst bei Multiparen niemals ganz fehlende Faltenbildung infolge der zunehmenden Schrumpfung verlorengeht. Dadurch wird die Oberfläche der Scheide glatt, die Scheidengewölbe werden im Zusammenhang mit der Schrumpfung der Portio immer flacher und können im Senium unter Umständen vollständig verschwinden. Gar nicht selten kommt es infolge eines Spannungsausgleiches zwischen dem obersten an der Portio fixierten und den beiden unteren am Introitus befestigten Scheidendritteln an der Grenze zwischen diesen beiden Abschnitten, d. h. ein wenig unterhalb der Portio zu einer ringförmigen Stenose der Scheide, die nichts anderes darstellt als das Produkt des dynamischen Ausgleiches der hier gewissermaßen sich totlaufenden entgegengesetzt gerichteten Zugkräfte. Für die Größe der Zugkraft im Bereich des Scheidengewölbeansatzes spielen die im umgebenden Beckenbindegewebe ablaufenden Involutionsprozesse eine maßgebende Rolle.

Natürlich sind auch mikroskopisch die Zeichen der klimakterischen Involution des Scheidenschlauches sehr deutlich. Die sonst so auffallenden Papillen werden niedriger, ja können fast völlig verschwinden; auch die Epitheldecke wird im ganzen niedriger, an der Oberfläche fehlt eine Abschilferung zunächst vollständig. Die Muskelschichten der Scheide zeigen neben Atrophie hyaline Umwandlung, das Bindegewebe wird infolge der Schrumpfung derber, die elastischen Fasern zeigen nach einer Angabe von *Rob. Schröder* häufig Verklumpung.

Als Folge der klimakterischen Veränderungen leidet auch der Mikrobismus der Scheide. An Stelle der an einen gewissen Glykogengehalt, wie überhaupt an lebhaften Kohlenhydratstoffwechsel und eine gute Saftströmung gebundenen normalen Vaginalflora, die im wesentlichen nur aus Vaginalbacillen besteht und des davon abhängigen normalen Säuretiters etabliert sich im Klimakterium oftmals eine bunte Mischflora, die ihrerseits die Gleichgewichtslage der Gewebefunktion zu stören vermag und dann zu Ausfluß, in höheren Graden der Schädigung auch zur Entzündung (Kolpitis) führt[1].

Es bedarf nach den bisher geschilderten Erscheinungen kaum noch besonderer Hervorhebung, daß auch das gesamte Beckenbindegewebe an dem klimakterischen Involutionsprozeß teilnimmt. Atrophie und Hyalinisierung von Muskelfasern, fortschreitende Schrumpfung des Bindegewebes, Sklerosierung der Gefäße führen insgesamt dazu, daß die Beweglichkeit des in dem Bindegewebsnetz aufgehängten Genitalapparates eine geringere wird. Trotzdem ist in funktioneller Hinsicht die Befestigung eine weniger widerstandsfähige, weil des lebendigen Tonus-Turgor-Spiels immer mehr ermangelnde. Daraus erklärt es sich, daß gerade im

[1] Vgl. *v. Jaschke*, Halban-Seitz, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. III.

Klimakterium Uberbeanspruchung des Befestigungsapparates leicht zu Descensus und im Falle entsprechender Defekte im muskulären Verschlußapparate des Beckens zu Prolaps führt, zumal die als Folge des Tonus-Turgor-Verlustes im Uterus bei klimakterischen Frauen sich herausbildende Retroflexio dazu noch eine weiter begünstigende Vorbedingung schafft. Aber auch ohne objektiv nachweisbare Senkung klagen klimakterische Frauen nicht selten über Senkungsbeschwerden, die wohl nur als Ausdruck eines allgemeinen Tonus-Turgor-Verlustes der gesamten Rumpfblasenwand aufzufassen sind. Lokal kommt dazu im Beckenapparat noch passive Hyperämie, die ihrerseits wieder ein Gefühl von Schwere im Becken, Ziehen im Kreuz, Hitzegefühl hervorzurufen vermag.

Abnorme Sensationen im Bereich der Vulva, wie leichter Juckreiz, Brennen, eine gewisse Reizbarkeit der Blase, Völlegefühl im Mastdarm mögen teilweise auch mit solcher Blutüberfüllung zusammenhängen, dürften aber vielfach auch auf abnorme vasomotorische Reizbarkeit zurückzuführen sein.

## Der klimakterische Symptomenkomplex.

Wer sich einen Augenblick besinnt und des engen teils synergetisch, teils antagonistisch in Erscheinung tretenden Zusammenwirkens aller Einzelglieder des endokrinen Systems sich erinnert, wer insbesondere an die verschiedensten mit dem Ausfall des einen oder anderen Gliedes des endokrinen Systems verbundenen Störungen im Gesamtorganismus denkt, dem wird sozusagen a priori klar sein, daß auch der Ausfall eines so wichtigen hormonalen Apparates wie der Keimdrüsen nicht ohne tiefgreifende Rückwirkung auf den Gesamtorganismus vor sich gehen kann. Ebenso dürfte von vorneherein klar sein, daß Dauer und Stärke dieser Rückwirkungen je nach der besonderen Art und dem Tempo, in dem sie ihre Funktion einstellen, sehr verschieden ausfallen wird, wobei von der antezipierten künstlichen Klimax zunächst einmal ganz abgesehen werden soll. Wir müssen diese letztere besonders besprechen, weil zwischen beiden immerhin ein prinzipieller Unterschied besteht. Während dort der Keimdrüsenausfall ein sofortiger und totaler ist, darf man bei der natürlichen Klimax immer mit einem allmählichen Wegfall der hormonalen Tätigkeit des Keimdrüsenapparates rechnen, denn auch nach Einsetzen der Menopause (cf. oben) werden ja in den wachsenden Follikeln noch Ovarialhormone produziert und es vergehen Monate bis Jahre, ehe diese Produktionsstätte völlig versiegt. Spätestens nach 3 Jahren (*Robert Schröder*) dürfte allerdings jede Hormonproduktion eingestellt sein.

Ganz abgesehen aber vom Tempo dieser Einstellung der Hormonproduktion, abgesehen auch von quantitativen Faktoren, fällt jedem aufmerksamen Beobachter immer wieder auf, wie außerordentlich wechselnd die individuelle Reaktion auf diese Störung des endokrinen Haushalts sich darstellt. Erst großer Erfahrung gelingt es, auch in diesem Wirrwarr gewisse Gesetzmäßigkeiten zu entdecken, die man vielleicht am besten mit *Wiesel* dahin formulieren kann: „Jede Frau erlebt jene Form des Klimakteriums, die ihrer Konstitution entspricht, durch äußere Einflüsse nur in geringerem Grad modifiziert, als bisher angenommen wurde[1]".

[1] Zit nach *Wiesel,* Innere Klinik des Klimakteriums, Halban-Seitz, Biologie u. Pathologie des Weibes, Bd. III, 1924, S. 1029.

Dem ersten Teil des Satzes möchten wir auf Grund unserer Erfahrungen durchaus zustimmen, den zweiten Teil uns dagegen nicht zu eigen machen. Allerdings ist es zweifellos richtig, daß es vielfach einen Familientypus des Klimakteriums gibt, bei dessen Zustandekommen natürlich konstitutionelle wie konditionelle Momente eine bedeutsame Rolle spielen.

Es unterliegt auch nach unseren Beobachtungen keinem Zweifel, daß die Pyknika, die wir als den Typ der konstitutionell normalen, sexuell eindeutig differenzierten Frau sowohl in körperlicher wie in psychischer Hinsicht auffassen möchten, vergleichsweise genau wie die Pubertätszeit auch die klimakterische Phase am besten durchläuft und über die unvermeidlichen Störungen des körperlichen und psychischen Gleichgewichts am leichtesten und schnellsten hinwegkommt. Das gilt selbst dann, wenn vom Sexualapparat aus betrachtet dieser Eintritt ins Klimakterium sich nicht ungestört vollzieht, ebenso wie umgekehrt die dem Typ der Intersexuellen (*Mathes*) zuzurechnenden Frau so gut wie niemals ohne schwere Erschütterungen ihres körperlichen und seelischen Befindens in die Zeit der sexuellen Ruhe gelangt, die für sie vielfach die erste und einzige erreichbare Gleichgewichtslage wird. Zwischen diesen beiden Extremen von Konstitutionstypen gibt es bekanntlich zahlreiche Varianten und Mischformen, unter denen als für den Gynäkologen besonders wichtig nur noch die Asthenikerin und die infantil Asthenische deshalb besonders genannt seien, weil auch bei ihnen das Klimakterium vielfach zu einer langwierigen Periode körperlicher Störungen und schwerer psychischer Verstimmung wird. Die allgemeine Organminderwertigkeit derartiger Individuen reagiert eben auf den langsamen oder schnellen Ausfall der Keimdrüsenhormonproduktion mit ungleich stärkeren Ausschlägen als die vollsaftige Pyknika und braucht auch längere Zeit, um ihre neue Gleichgewichtslage zu finden.

Schon diese Andeutungen zeigen, wie schwer es im Einzelfalle sein kann, zu entscheiden, wo die „Norm“ aufhört und die „Pathologie des Klimakteriums“ beginnt. Tatsächlich ist diese Schwierigkeit zum Teil unüberbrückbar, weil eben die Grenzen durchaus fließende sind, anderseits bestehende oder in früheren Jahren durchgemachte Organschädigungen dem klimakterischen Symptomenkomplex im Einzelfalle ein besonderes Gepräge geben können, ohne daß man daraus ohneweiters die Berechtigung ableiten dürfte, von einer „klimakterischen Erkrankung“ zu sprechen.

Es scheint uns sowohl vom Standpunkt theoretisch wissenschaftlicher Analytik wie von praktisch therapeutischen Gesichtspunkten aus richtiger, diese Schwierigkeit zu betonen, als eine willkürliche Abgrenzung zwischen „noch normal“ und „schon pathologisch“ durchzuführen, die nun einmal in einer solchen Übergangsperiode durchaus problematisch bleibt. Unter allen Umständen handelt es sich um eine gestörte Gleichgewichtslage, und es wird immer nur im Einzelfalle zu entscheiden sein, ob man vom ärztlichen Standpunkt aus die Ausschläge um die Mittellage noch als normal und damit keiner besonderen Fürsorge bedürftig oder als pathologisch und damit einer eingehenden ärztlichen Überwachung und Behandlung wert erachten soll. Nur ausnahmsweise beobachtet man Fälle, die ohne jede Störung ihres Allgemeinbefindens ins Matronenalter einrücken.

Es liegen hier die Dinge vielfach ähnlich wie in der Schwangerschaft und unter der Geburt, die auch gewissermaßen auf dem engen Grenzgebiet zwischen Gesundheit und Krankheit sich abspielende Prozesse darstellen. Die Wechseljahre könnte man — so paradox das klingen mag — als eine physiologische Erkrankung bezeichnen. Wir möchten damit nur die eigenartige Tatsache zum Ausdruck bringen, daß die in den Wechseljahren zutage tretenden Symptomenkomplexe trotz aller Vielgestaltigkeit doch niemals etwas prinzipiell Neues oder nur im Klimakterium zu Beobachtendes darstellen, sondern fast ausschließlich unter Erscheinungsformen sich darbieten, die wir auch außerhalb dieser Zeit als „Krankheitsbilder" kennen. Freilich sind diese Krankheitsbilder vielfach gegenüber dem sonst gewohnten Bild mehr oder weniger verzerrt.

Jedenfalls scheint es uns zweckmäßig, alle diese wechselvollen, außerhalb des engeren Bereichs des Genitalapparates zu beobachtenden Erscheinungen als klimakterischen Symptomenkomplex zusammenzufassen, der vor allem dadurch charakterisiert ist, daß objektiver Befund und subjektive Symptome außerordentlich häufig jeder Deckung entbehren. Nur um diesen Symptomenkomplex in seiner Vielgestaltigkeit besser zu überblicken, nehmen wir unsere Zuflucht zu einer nach Organen oder Organkomplexen getrennten Darstellung der Einzelsymptome, mit der wir da und dort eine kurze Schilderung gewisser häufig zusammen vorkommender Symptomengruppen verbinden wollen.

Vorher möchten wir nur noch anmerken, daß zwischen Eintritt der Menopause und Auftreten von klimakterischen Allgemeinsymptomen kein streng zeitlicher Parallelismus besteht. Letztere können schon Monate, ja gelegentlich sogar Jahre vor Eintritt der Menopause einsetzen, anderseits den Eintritt der Menopause jahrelang überdauern. Ja es ist kein Zweifel, daß manche der Störungen, die wir als klimakterisch zu bezeichnen gewohnt sind und zu bezeichnen ein volles Recht haben, zu Dauerveränderungen führen können, die man eigentlich als klimakterische Krankheit bezeichnen könnte, wenn sie nicht auch unabhängig vom Klimakterium vorkäme.

Ein Organsystem, das weitaus am häufigsten im Vordergrund steht, ist:

**1. der Circulationsapparat.** Will man die davon ausgehenden Symptome auf eine knappe Formel bringen, dann könnte man sie vielleicht am besten als abnorme Reizbarkeit des Vasomotorenapparates auf Basis der endokrinen Gleichgewichtsstörungen zusammenfassen. Alle Einzelsymptome und Befunde lassen sich in der Tat hier einreihen, wobei man sich nur darüber klar sein muß, daß die individuelle Reaktion gerade auf diesem Gebiete ganz außerordentlich durch konstitutionelle Faktoren bestimmt wird.

Wir wissen, daß ganz allgemein im Klimakterium eine Neigung zu starken Blutverschiebungen aus dem Splanchnicusgebiet nach den peripheren Gefäßen besteht (*B. Zondek*). Wenn man sich die quantitativen Verhältnisse zwischen Splanchnicusgebiet und peripherem Haut-Muskel-Gebiet vergegenwärtigt, wird ohneweiters verständlich, wie bedeutsam solche Verschiebungen ins Gewicht fallen können, u. zw. sowohl in Hinsicht auf das subjektive Befinden wie auf objektiv nachweisbare Veränderungen. Man könnte vergleichsweise den Zustand des Gefäßapparates einer ins Klimakterium ein-

tretenden Frau etwa mit dem eines Rekonvaleszenten nach Typhus oder Sepsis in Parallele stellen.

Sicherlich wird selbst in leichteren Fällen durch diese erhöhte Ansprechbarkeit im Vasomotorencentrum auf alle möglichen exo- und endogenen Reize zunächst einmal das subjektive Befinden alteriert. Die mittlere ruhige Gleichgewichtslage geht verloren, an ihre Stelle tritt eine ausgesprochene Labilität, die nicht allein das körperliche Wohlbefinden stört, sondern unseres Erachtens auch ganz wesentlich für die leichteren Störungen des psychischen Gleichgewichts (wie den häufigen und leichten Stimmungswechsel, eine gewisse nervöse Unruhe, hypochondrische Verstimmung) mitverantwortlich zu machen ist.

Fast alle ins Klimakterium eintretenden Frauen klagen kürzere oder längere Zeit in allerdings sehr verschiedenem Ausmaß über „Wallungen“ oder „fliegende Hitze“. Am häufigsten hört man die Klage über Hitzewallungen nach dem Kopf. Die Frauen fühlen sich plötzlich blutübergossen und auch objektiv ist häufig starke Rötung, nicht selten mit Schweißausbruch verbunden, im Gebiet des Kopfes nachweisbar. Dieses Unbehagen, etwa vergleichbar dem des normalen Menschen, der lange Zeit in einem überhitzten mit Wasserdampf geschwängerten Raum sich aufhalten muß, führt bei vielen Frauen zu einem Gefühl ausgesprochener Beklommenheit, zuweilen zu Kopfschmerzen und Schwindelanfällen. Manchmal schließt sich an die Hitzewallungen ebenso plötzliches Erblassen mit Ohnmachtsanwandlung an. Doch sei ausdrücklich bemerkt, daß in anderen Fällen oft nichts, höchstens ein scheinbar ganz unmotivierter Schweißausbruch auf der Stirn oder den Lippen feststellbar ist. Nach *Wiesels* Angaben soll fast immer während des Anfalles ein Härterwerden und stärkeres Pulsieren der Carotiden und Schläfenarterien fühlbar sein. Wir haben uns auch wiederholt davon überzeugen können. Ein besonders quälendes Symptom, das auch außerhalb der eigentlichen Wallungen fortbesteht, ist ein Sausen und Klingen in einem oder beiden Ohren. Wir erinnern uns eines Falles, in dem dieses Symptom, einseitig im linken Ohr lokalisiert, noch 12 Jahre nach Eintritt der Menopause fortbestand und erst im Senium verschwand.

Analysiert man genauer, so wird man finden, daß die Wallungen, also plötzliche Schwankungen der Durchblutung, häufig auch in allen möglichen anderen Körperregionen auftreten; sie entgehen nur leicht der objektiven Feststellung und werden subjektiv um so leichter mißdeutet, als sie im Bereich der Extremitäten häufig zu Parästhesien Veranlassung geben und deshalb oftmals als gichtische, neuritische oder rheumatische Schmerzen gedeutet werden. Nur phlethysmographische Untersuchungen, wie sie *B. Zondek* angestellt hat, geben über den wahren Zusammenhang Aufschluß, wobei wir allerdings annehmen möchten, daß die Parästhesien und Schmerzsensationen nicht eigentlich der Wallung, sondern der nachfolgenden bis zum Gefäßkrampf sich steigernden Vasoconstriction zuzuschreiben sind. Seltener bildet sich eine ein- oder doppelseitige Cyanose, zuweilen an den *Raynaud*schen Symptomenkomplex erinnernde Veränderungen. *Wiesel* hat unseres Erachtens recht, wenn er all diese Symptome mit den an der Aorta und ihren größeren Ästen beobachteten Vasalgien in eine Linie setzt; ja wir sind sehr geneigt, mancherlei schmerzhafte Sensationen im Bauchgebiet —

wechselnd in Lokalisation und Intensität — nur als Analogon der Wallungen mit folgender Vasoconstriction im Gebiet der größeren Baucharterien aufzufassen. Zweifellos sind diese Erscheinungen seltener; sie können aber leicht zu Fehldiagnosen im Sinne der Annahme eines Organleidens Veranlassung geben. Differentialdiagnostisch wichtig erscheint uns deshalb das Symptom subjektiven Hitzegefühls (*Wiesel*), das bei organischen Erkrankungen fehlt; ebenso wie bei Atherosklerose wohl regelmäßig eine Druckempfindlichkeit der betroffenen Gefäßstämme fehlt, während sie bei den Vasalgien klimakterischer Frauen sehr ausgesprochen zu sein pflegt.

Man darf diese ganzen Vorgänge niemals als eine einseitige Verschiebung von Blut aus dem Splanchnicusgebiet ins periphere Haut-Muskel-Gebiet sich vorstellen, sondern als eine hin und her gehende Bewegung: also einmal Blutüberfüllung in der Peripherie, relative Blutleere im Splanchnicusgebiet, dann wieder umgekehrt Blutleere in der Peripherie, Blutüberfüllung im Splanchnicusgebiet, wobei im einen wie im anderen Fall einzelne Gefäßbezirke hauptsächlich betroffen sind. Gerade der rasche Wechsel dieser Blutverteilung spielt für die Stärke der subjektiven Beschwerden sicher eine erheblichere Rolle als die Menge des verschobenen Blutes selbst.

Ein derartiger Anfall von fliegender Hitze dauert oft nur ein paar Sekunden, selten bis zu 1—2 Minuten. Es gibt Frauen, bei denen ein Anfall den anderen sozusagen jagt und die dadurch in ihrem Allgemeinzustand aufs schwerste alteriert werden, während andere Frauen solche Anfälle nur bei besonderen Anlässen, wie einer körperlichen Anstrengung oder einer seelischen Erregung, bekommen. Besonders quälend ist für viele Frauen das Auftreten derartiger Attacken in der Nacht, weil es schwere Schlafstörungen zur Folge haben kann.

Wenn *Wiesel*[1] sagt, „daß es besonders dicke, kurzhalsige Frauen mit deutlich palpabler Schilddrüse sind, bei denen diese Wallungen, Parästhesien und Vasalgien oft geradezu als Frühsymptome des Klimakteriums beobachtet werden, so können wir auf Grund unserer eigenen Beobachtungen diese Angabe nur bestätigen. Da genau die gleichen Erscheinungen bei Hyperthyreosen verschiedenster Art auch außerhalb des Klimakteriums beobachtet werden, liegt es natürlich nahe, einen Zusammenhang zwischen der Störung der Ovarialfunktion und einer Hyperfunktion der Schilddrüse anzunehmen.

In der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle gehen im Laufe von 1—2 Jahren diese Erscheinungen eines Hyperthyreoidismus völlig zurück; vereinzelt blieben sie, wenn auch in abgemilderter Form, in Fällen eigener Beobachtung bis ins Senium bestehen, wobei dann allerdings fraglich blieb, wie weit eine inzwischen manifest gewordene Atherosklerose mit hineinspielte. Es scheint mir überhaupt viel zu wenig beachtet zu werden, daß Vasomotorenlabilität gerade als Frühsymptom arteriosklerotischer Veränderungen sehr häufig zu beobachten ist.

Wie schon oben erwähnt, sind die Wallungen fast regelmäßig von lokalen Schweißausbrüchen an den verschiedensten Körperstellen — Gesicht, besonders

[1] *Wiesel*, l. c. S. 1051.

Lippen und Wangen, Gegend der Stirn-Haar-Grenze, seltener behaarte Kopfhaut, Hände, Füße, Intermammarregion, Axillae, noch seltener Unterbauch — begleitet. Ebenso beobachten wir Frauen, denen diese Schweißausbrüche noch unangenehmer sind als die Wallungen selbst. Die starke Abhängigkeit solcher Schweißausbrüche wie übrigens auch der Wallungen von psychischen Faktoren (z. B. Begrüßung von fremden Personen, geladenen Gästen, überhaupt jede unerwartete Situation) ist in solchen Fällen offensichtlich. Nicht leicht zu deuten ist dagegen die Eigentümlichkeit, daß auch derartige Attacken bei manchen Frauen besonders nachts auftreten und lange Zeit zu empfindlichen Störungen des Schlafes Veranlassung geben können, zumal nicht selten mit dem Anfall Angstgefühle verbunden sind.

Ein ähnliches, zuweilen nur nebensächlich in Erscheinung tretendes, in anderen Fällen aber zum quälendsten Symptom des Klimakteriums sich entwickelndes Zeichen abnormer vasomotorischer Reizbarkeit sind Schwindelanfälle. Man muß natürlich Schwindelanfälle bei hochgradiger Hypertonie, Erkrankungen des Vestibularapparates, cerebralen Affektionen u. s. w. sicher ausschließen können, ehe man derartige Schwindelattacken als klimakterisch auffassen darf. Diese Schwindelanfälle treten sowohl der Form wie dem Grade nach außerordentlich wechselnd auf; demgemäß schwankt auch ihre Bedeutung für das subjektive Befinden. Während in leichteren Fällen nur in bestimmten Körperstellungen, bei bestimmten Anstrengungen Schwindel auftritt, die einzelne Attacke kaum mehr als eine momentan vorübergehende Unsicherheit auslöst, sahen wir — glücklicherweise verhältnismäßig selten — andere Frauen von so starken und so häufig in den verschiedensten Situationen auftretenden Anfällen ausgesprochensten Drehschwindels befallen, daß sie nicht nur fast oder völlig berufsunfähig wurden, sondern zum Teil sich nicht mehr allein auf die Straße wagen konnten. Gelegentlich beobachteten wir während der Schwindelanfälle Schweißausbrüche an Stellen, an denen Hyperhidrosis sonst kaum vorkommt.

Einer besonderen Berücksichtigung bedürfen noch die oben schon kurz erwähnten Vasalgien, die an den verschiedenen Gefäßstämmen auftreten können, am häufigsten im Bereich der Aorta, Carotis, Brachialis, Femoralis, Poplitea. Ihre Unterscheidung von Gelenkprozessen, Neuritiden und ähnlichem kann schwierig, ja unmöglich sein, wenn man nicht auf ein sehr wichtiges differentialdiagnostisches Zeichen, die exquisite Druckempfindlichkeit der befallenen Gefäßstämme (*Wiesel*), die gerade bei der Atherosklerose fehlt, achtet. Besonders verantwortungsvoll wird die Diagnose dann, wenn Aortalgien unter dem Bilde anginoider Zustände auftreten. *Wiesel* betont, daß besonders Frauen von intersexuellem Typ davon befallen werden. Jedenfalls ist die Differentialdiagnose gegenüber echter Angina pectoris nur auf Grund wiederholter Untersuchung durch einen erfahrenen Internisten möglich.

Damit kommen wir zu dem ganzen Heer subjektiver Herzbeschwerden, deren Bedeutung vor allem darin liegt, daß sie bei der Patientin die Furcht, herzkrank zu sein, hervorrufen. Auch hier kann nur sorgfältigste Beobachtung und Untersuchung die Entscheidung bringen.

Eine heute mehr denn je umstrittene Frage ist die über die Bedeutung der im Klimakterium beobachteten Hypertonie. Während auf der einen Seite viele Autoren jeden Zusammenhang mit dem Klimakterium leugnen, stehen auf der anderen solche, die eine Hypertonie geradezu als notwendige Begleiterscheinung ansehen. Beide Ansichten sind unseres Erachtens falsch.

Es gibt zweifellos Frauen, bei denen der Ausfall der Keimdrüsenfunktion Blutdrucksteigerung mäßigen Grades hervorruft, u. zw. sind es, wie schon seinerzeit *Schickele* angegeben hat und wie wir bestätigen konnten, vorwiegend Frauen, bei denen von vornherein ein erhöhter Sympathicustonus bestand. Aber nicht jede Sympathicotonikerin muß im Klimakterium eine Hypertonie bekommen. Vor allem wichtig erscheint uns die von uns immer wieder gemachte Beobachtung, daß diese klimakterische Hypertonie in ganz mäßigen Grenzen sich hält (140 bis 150 *mm* Hg).

Jede höhergradige, bei wiederholten, in größeren Zeiträumen vorgenommenen Messungen gleichmäßig feststellbare Hypertonie ist daher unseres Erachtens nicht als klimakterisch zu bezeichnen, sondern Ausdruck einer centralen Atherosklerose oder einer Nierensklerose im Sinne *Volhards*.

Sie ist den bei Männern gleichen Lebensalters beobachteten Hypertonien durchaus gleich zu werten. Wenn demgegenüber immer wieder von hohen Blutdrucksteigerungen berichtet wird, so handelt es sich dabei um rasch vorübergehende, häufig mit einer Hitzewallung oder einer Vasalgie zusammenfallende Blutdrucksteigerungen, die man am besten mit den Gefäßkrisen *Pals* in eine Linie setzen kann. Wir selbst haben jedenfalls niemals bei einer klimakterischen Frau ohne organische Grundlage eine dauernde hohe Blutdrucksteigerung beobachtet und sind auf Grund unserer diesen Dingen immer wieder besonders zugewandten Aufmerksamkeit geneigt, derartige Angaben auf Beobachtungsfehler zu beziehen, d. h. auf eine irrtümliche Gleichsetzung der anfallsweise auftretenden, rasch vorübergehenden Blutdrucksteigerung mit einer dauernden Hypertonie. Man kann als Charakteristicum der Wechseljahre wohl die Neigung zu starken Blutdruckschwankungen bezeichnen, wobei zum Teil richtige hypertonische Anfälle (*Wiesel*) vorkommen. Man darf aber niemals eine dauernde Hypertonie, die 140—150 *mm* Hg übersteigt, als ein bloß durch den Wegfall der Keimdrüsenfunktion erzeugtes Syndrom ansehen. Nebenbei sei bemerkt, daß auch Hypotonie genau wie in jedem anderen Lebensalter im Klimakterium beobachtet wird (*Curschmann, Wiesel*).

Erwähnen wir zum Schluß noch, daß bei klimakterischen Frauen sehr häufig, u. zw. besonders im Gesicht, an den Oberarmen, Oberschenkeln, feine Venektasien sich entwickeln, vorhandene Varicen und Phlebektasien sich oft verstärken, dann haben wir wohl alles Wesentliche besprochen, was am Circulationsapparat von klimakterischen Symptomen zu beobachten ist.

**2. Haut.** An den eben besprochenen Veränderungen der Gefäße wie überhaupt an den ganzen Gefäßstörungen der Wechseljahre, den Schweißausbrüchen u. s. w. ist natürlich die Haut lebhaft beteiligt. Auch sonst erscheint dieses Organ im klimakterischen Symptomenkomplex oft in erster Linie betroffen. Wir brauchen nur an die Neigung zu Fettanhäufung, besonders im Gesicht, an den Brüsten,

Hüften, am Bauch und im Mesenterium, zu erinnern, wobei freilich die Einschränkung gemacht werden muß, daß diese Fettanhäufung nicht unbedingt zum Bild des Klimakteriums gehört. Immerhin bedingt der Wegfall der Keimdrüsenfunktion bei vielen Frauen die Neigung zu Fettansatz, wobei freilich auch exogene Momente (Trägheit, mangelnde Körperbewegung, reichliche Nahrungsaufnahme) eine beträchtliche Rolle spielen. Vergleichsweise ist die Pyknika unter den im Klimakterium zu Fettansatz neigenden Frauen am häufigsten befallen.

Die *Dercum*sche Krankheit beruht dagegen ausschließlich auf einer Störung des endokrinen Gleichgewichts, wobei der Wegfall der Keimdrüsenfunktion nur den auslösenden Faktor darstellt.

Sonst kann man nur sagen, daß allgemein im Klimakterium die Neigung zu Hautaffektionen, besonders solchen trophoneurotischer und vasomotorischer Art, zweifellos eine gesteigerte ist, ohne daß die Berechtigung bestünde, solche Affektionen schlechtweg als klimakterisch zu bezeichnen; höchstens beim Pruritus würde in vielen Fällen diese Berechtigung vorliegen.

**3. Respirationsapparat.** Die Neigung zu Rhinopharingitis sicca, trockenen Katarrhen des Kehlkopfes — die für Sängerinnen sehr schwerwiegend sein kann — steht bei manchen Frauen zweifellos im Zusammenhang mit dem Klimakterium. Die klimakterische Schädigung des Turgors der Schleimhäute, also letzten Endes wieder vasomotorische Störungen, dürfte dafür verantwortlich zu machen sein. Auch adenoide Wucherungen im Bereich des Kehlkopfes wie der Nase scheinen manchmal durch das Klimakterium provoziert zu werden. Viel häufiger aber sind die Fälle, in denen jedwede Abweichung von der Norm am Respirationsapparat vermißt wird.

Eine besondere Rolle spielen jedoch bei manchen klimakterischen Frauen asthmatische Anfälle, die aber das für das echte Asthma bronchiale charakteristische Verhalten des Sputums und die Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute gänzlich vermissen lassen. Trotzdem dürfte *Wiesel* recht haben, wenn er auch diese Anfälle auf Krampfzustände der glatten Muskulatur bezieht, für die ja zweifellos klimakterische Frauen eine besondere Disposition aufweisen. Im übrigen ist bekannt, daß auch das echte Asthma bronchiale mit dem Eintritt der Wechseljahre häufig eine Exacerbation erfährt.

**4. Digestionsapparat.** Die Neigung zu Krampfzuständen der glatten Muskulatur mit nachfolgender abnormaler Erschlaffung kann auch für den Digestionsapparat als einziges einigermaßen für die Wechseljahre charakteristisches Syndrom angesprochen werden. Zahlreiche subjektive Beschwerden mögen darin, zusammen mit den häufigen Turgorschwankungen, ihre letzte Erklärung finden.

Daher gehören spastische und atonische Zustände der Darmwand; während bei manchen Individuen, namentlich solchen vom intersexuellen Typ, spastische Erscheinungen überwiegen, steht bei Frauen von asthenischem oder infantil-asthenischem Habitus eher die Atonie im Vordergrunde, wobei man freilich in beiden Gruppen sagen kann, daß es sich fast regelmäßig nur um eine Verstärkung von Beschwerden und Symptomen handelt, die schon vorher bestanden haben. Charakteristischer scheint uns der oft rasche Wechsel zwischen Spasmen und

Atonie, so daß man mit *Otfried Müller* geradezu von einem spastisch-atonischen Symptomenkomplex sprechen könnte. Besonders bei Frauen vom pyknischen Typ fiel uns das oftmals auf, wobei freilich die subjektiven Beschwerden oft geringfügig sind und das ganze wechselvolle Bild gewöhnlich innerhalb von 3—6 Monaten wieder verschwindet.

Zur ersten Kategorie gehören jene selten zu beobachtenden Pharynx-Oesophagus-Krämpfe, die für die Patientin recht beängstigend sein können, während sie in leichteren Fällen nur als Globusgefühl in Erscheinung treten. Es gehört hierher auch das ohne sonstige Erkrankung ganz unmotiviert, meist aber nach psychischer Erregung auftretende Erbrechen, manche Sekretionsstörung des Magens, vor allem in Form einer Hyperacidität, sowie Hypermotilität — besonders schön im Röntgenschirm zu beobachten. Es gehören hierher aber auch die intermittierend auftretenden, manchmal mit heftigen Spasmen einhergehenden Diarrhöen, die ganz unabhängig von Form und Größe der Nahrungsaufnahme sich einstellen. Teilweise handelt es sich um eine Colitis mucosa, in anderen Fällen um Dünndarmdiarrhöen, wobei manchmal ungenügende Fettausnutzung auffällt. Ebenso gehören hierher jene ganz wesentlich von psychischen Faktoren abhängigen plötzlichen Hyperkinesen des Darmes, die mit lautem Kullern und Poltern im Bauch einhergehen und gewöhnlich in für die Patientin unpassendster Situation auftreten.

Zu den Symptomen der zweiten Kategorie rechnen wir jene Fälle, in denen verzögerte Magenentleerung und verzögerte Darmpassage beobachtet wird, Meteorismus oft hochgradigster Art sich einstellt und niemals eine starke Obstipation vermißt wird. Gewöhnlich freilich handelt es sich dabei nur um eine auffällige Verschlimmerung bereits vorher bestandener Obstipation, die auf therapeutische Maßnahmen überdies schlecht anspricht.

Der dritten Kategorie rechnen wir jene Fälle zu, bei denen hyper- und hypokinetische Erscheinungen oft in raschem Wechsel sich folgen, wobei ebensowohl psychische Faktoren wie ein Wechsel in der Nahrungsaufnahme, eine leichte Erkältung oder umgekehrt Erhitzung — kurz die verschiedensten Momente — die Rolle des auslösenden Faktors übernehmen können.

Von manchen Autoren ist das Vorkommen eines klimakterischen Ikterus behauptet worden. Uns selbst ist kein derartiger Fall begegnet. Das einzige, was auch wir beobachtet haben, ist das Vorkommen rasch vorübergehender Leberschwellung und gelegentlich das Exacerbieren von lange Zeit latent gebliebenen cholecystitischen und cholangitischen Beschwerden, dem allerdings mit Überwindung der Wechseljahre fast regelmäßig eine neue und nun meist langdauernde Latenz folgt.

Daß gelegentlich das Pankreas durch den Wegfall der Keimdrüsentätigkeit alteriert wird, dafür sprechen die obengenannten Zeichen mangelhafter Fettausnutzung der Nahrung.

**5. Harnapparat.** Funktionsstörungen im Bereich des Harnapparates sind im Klimakterium außerordentlich häufig, wenn auch im Beginn desselben die schweren Formen meist nicht auftreten. Am häufigsten klagen die Frauen über gesteigerten Harndrang, auch leichte Desquamativkatarrhe kommen häufig vor. Es scheint zweifellos, daß diese Erscheinungen von den in Blase und Harn-

röhre sich abspielenden anatomischen Veränderungen abhängen, die eine direkte Folge der Veränderungen im benachbarten Genitalapparate sind. Die Blase nimmt an der klimakterischen Involution des Genitalapparates teil. An der Schleimhaut können wir diese Veränderungen direkt mit dem Cystoskop beobachten: die Gefäßzeichnung wird eine unklare, die kleineren Gefäße sind oft nur undeutlich erkennbar oder scheinen ganz verschwunden, die Schleimhaut ist daher im ganzen blaß. Die Ureterenmündungen erscheinen oft klaffend, das Ligamentum interuretericum sehr deutlich ausgebildet und gar nicht selten findet man als Ausdruck des erwähnten Desquamativkatarrhes verwaschene dunklere und unregelmäßig begrenzte Flecken, besonders im Bereich des Trigonum. In höheren Graden dieser Veränderungen kann man direkt von einer Cystitis colli sprechen. Aus histologischen Untersuchungen wissen wir, daß die Muskulatur der Blase im Klimakterium zur Verfettung neigt und die Elastizität der Wand nachläßt. Erfolgt die Involution des Genitales sehr rasch oder finden sich harte, nicht dehnbare Narben in der Pars anterior des Beckenbindegewebes, dann kommt es manchmal durch stärkere Verziehung des Trigonums auch zu einer Dehnung des Sphincters und zu Harnträufeln. Daß der Schwund des Blasenhaftapparates die Ausbildung von Cystocelen gerade in dieser Zeit begünstigt, ist ja bekannt.

Auch die Harnröhre erfährt mit fortschreitender Involution der Scheide eine Verziehung. Der vorderste Abschnitt derselben wird nach abwärts gezogen, das Orificium dadurch erweitert. Infolgedessen kommt es nicht selten zur Vorwölbung der Harnröhrenschleimhaut und zur Bildung einer Carunkel, die die Frauen durch Jucken sehr belästigen kann.

Diese Veränderungen sowie eventuell daraus resultierende Beschwerden dürfen nicht zu leicht genommen werden. Man muß die Frauen anweisen, Schädlichkeiten zu vermeiden; sonst akquirieren sie allzu leicht eine Cystitis, die um so hartnäckiger verläuft, je weiter die Frauen bereits in das Matronenalter eingetreten sind.

Allgemein bekannt ist ferner, daß die Erscheinungen der „irritable bladder" besonders gerne im klimakterischen Alter auftreten. Mit diesem Begriff ist viel Mißbrauch getrieben worden. Ein großer Teil der Fälle gehört sicher unter die obengenannten Veränderungen; am häufigsten findet man eine Cystitis colli bzw. trigoni oder sagen wir, nichts präjudizierend, eine chronische Hyperämie des Blasenbodens. Darin stimmen wir *Stoeckel, Knorr* u. a. unbedingt bei, daß der Begriff der reizbaren Blase nicht zu weit gefaßt werden darf. In anderen Fällen entdeckt man kleine Papillome oder Varicen der Blasenschleimhaut im Bereich des Trigonums, manchmal ist Bakteriurie vorhanden. Man sei aber gerade in diesen Fällen vorsichtig und untersuche genauestens das Sediment. Nicht so selten als man glaubt steckt eine chronische schleichende und hartnäckige Pyelitis dahinter. Bei diesen lange Zeit bestehenden, nicht erkannten Pyelitiden sind die Symptome oft so unklar, daß man von der richtigen Spur abgelenkt wird, wenn man nicht in allen zweifelhaften Fällen neben der genauesten Harnuntersuchung auch die Cystoskopie und bei weiter bestehender Unklarheit den Ureterenkatheterismus zu Hilfe nimmt. Je mehr man auf diese Dinge achtet, desto häufiger bekommt man solche Fälle zu sehen, die vereinzelt geradezu als chronische Sepsis imponieren. Endlich sei noch erwähnt, daß als Teilerscheinung bei Gicht

manchmal bei starkem Harnsäureüberschuß eine reizbare Blase ohne cystoskopischen Befund beobachtet wird, deren Symptome bei Neutralisierung des Harns verschwinden. Wir möchten nicht weiter auf seltenere oder mehr zufällige Nebenbefunde eingehen. Es kam uns nur darauf an, zu zeigen, wie häufig die von klimakterischen Frauen geklagten Beschwerden von seiten des Harnapparates eine durchaus reelle Basis haben und wie der Zusammenhang mit dem Klimakterium zu denken ist.

6. **Knochen und Gelenke** gehören ebenfalls zu denjenigen Organen, die im Klimakterium recht häufig zu Beschwerden Veranlassung geben, wobei sich zum Teil recht klar der Beweis führen läßt, daß es sich um Veränderungen handelt, die von dem Ausfall der Keimdrüsentätigkeit abhängig sind.

Derartige Beschwerden sind lange bekannt, früher aber meist als rheumatisch abgetan worden, während die Kenntnis des tieferen Zusammenhanges erst aus neuerer Zeit stammt. Man kann zweckmäßig geradezu von einer Arthropathia ovaripriva sive climacterica (*Menge*) sprechen, die am häufigsten in den Ileosakralgelenken, in den Gelenkfortsätzen der unteren Lendenwirbel, nach dem am häufigsten in einem oder beiden Kniegelenken lokalisiert erscheint, während wir sie an den Gelenken des Armes, am Sternoclaviculargelenk, am Hüftgelenk sehr selten zu beobachten Gelegenheit hatten. Die Diagnose kann im Anfang immer nur vermutungsweise gestellt werden, zumal im Röntgenbild nachweisbare Veränderungen zunächst durchaus fehlen; eine Sicherung der Diagnose ergibt sich aus dem prompten Erfolg einer Substitutionstherapie. Bleiben solche Fälle unbehandelt, dann entwickeln sich im Laufe der Zeit, gewöhnlich innerhalb von 1—2 Jahren, auch anatomisch nachweisbare, im Röntgenbild erkennbar zu machende Veränderungen, die man durchaus mit der Arthritis deformans in eine Linie stellen kann. Vergleichsweise viel seltener sind Gelenkschwellungen oder Ergüsse in die Gelenke, die wir persönlich nur jenseits der eigentlichen Wechseljahre beobachtet haben und von denen unseres Erachtens jedesmal zweifelhaft blieb, ob nicht ein Trauma die eigentliche Ursache darstellte.

Daß bei der klimakterischen Arthritis besonders häufig hyperthyreotische Erscheinungen sich fänden (*Lancereaux*), davon haben wir uns nicht zu überzeugen vermocht. In unseren Fällen waren eher Erscheinungen des Hypothyreoidismus häufig nachweisbar. In der Literatur findet sich eine Beschreibung von *Munk*[1] über die Arthritis genuina sicca ulcerosa, welche mit dem hier beschriebenen Bild der Arthropathia climacterica jedenfalls weitgehend übereinstimmt. Merkwürdig ist nur, daß *Munk* als vorwiegende Lokalisation die Metakarpalgelenke angibt, was mit unseren Erfahrungen gar nicht übereinstimmt. Interessant ist aber jedenfalls, daß die von *Munk* geschilderten Veränderungen zum Teil auch bei der Akromegalie sich finden.

Hinsichtlich der *Heberden*schen Knötchen schließen wir uns auf Grund unserer in den letzten 18 Jahren gemachten Erfahrungen genau der Meinung von *Wiesel* an. Es besteht auch nach unserer Überzeugung keine Berechtigung, sie als klimakterische Veränderungen aufzufassen, sondern es handelt sich vielmehr um senile oder präsenile Veränderungen.

[1] Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie von Kraus-Brugsch.

Auch die selten im Klimakterium auftretende Osteomalacie hat mit dem Wegfall der Ovarialfunktion direkt wohl nichts zu tun.

Das gleiche gilt von allen übrigen gelegentlich mit dem Klimakterium in Kausalzusammenhang gebrachten Veränderungen der Knochen und Gelenke, die übrigens erst nach den eigentlichen Wechseljahren auftreten und schon dadurch mehr als senile Veränderungen sich darstellen.

Wieweit dagegen die zweifellos im Klimakterium vorkommenden Ostalgien verschiedenster Lokalisation mit Knochenveränderungen überhaupt etwas zu tun haben, lassen wir dahingestellt. Nach unserer Meinung handelt es sich wahrscheinlich dabei mehr um Vasalgien oder periostitische durch Gefäßspasmen ausgelöste Schmerzen, ohne daß wir freilich einen stringenten Beweis für diese Meinung zu führen vermöchten.

**7. Endokrines System.** Daß der allmähliche Ausfall eines so wichtigen hormonliefernden Organs wie der Keimdrüsen eine mindestens vorübergehende Störung im Gleichgewicht der endokrinen Drüsen hervorrufen muß, ist selbstverständlich. Es fragt sich nur, ob und wie weit diese Gleichgewichtsstörung klinisch, sei es im subjektiven Befinden, sei es in objektiv faßbaren Symptomen in Erscheinung tritt. Tatsächlich wissen wir darüber auch heute noch recht wenig.

Am besten bekannt sind Veränderungen der Schilddrüse. Es scheint, daß ganz allgemein die Schilddrüse durch den Ausfall der Keimdrüsentätigkeit in einen labilen Gleichgewichtszustand gerät mit einer gewissen Prädisposition zu Ausschlägen im Sinne der Hyperfunktion. In diesem Sinne spricht das Aufflackern basedowoider Symptome mit Beginn des Klimakteriums, das Auftreten von Basedow (*Pineles* u. a.). Die durchschnittliche Gewichtszunahme der Thyreoidea im Klimakterium (*Wehefritz*), die freilich zum Teil auf Bindegewebszunahme beruhen dürfte, auch die vielfach beobachtete Erhöhung des Grundumsatzes, die erhöhte Adrenalinempfindlichkeit, die ganz ähnlich wie beim Basedow auftretenden Wallungen sind in diesem Sinne mindestens zum Teil verwertbar. Aber das gilt alles nur für einen Teil der klimakterischen Frauen, freilich gerade für den Teil, der unter Ausfallserscheinungen besonders stark zu leiden hat. In anderen Fällen ist gegenteils der Grundumsatz vermindert oder mindestens normal. Manche Eigentümlichkeiten des Wasser- und Kochsalzstoffwechsels, der starke Fettansatz u. s. w., entsprechen vielmehr dem auch bei Myxödematösen Beobachteten, denn es ist genau wie das Auftreten eines Basedow im Klimakterium auch die Entwicklung eines Myxödems in dieser Zeit beobachtet worden (*Curschmann, Veil, Guczinski* u. a.). Offensichtlich hat *Wiesel* durchaus recht mit seiner Beobachtung, daß konstitutionelle Eigentümlichkeiten dafür bestimmend sind, ob eine ins Klimakterium eintretende Frau hyper- oder hypothyreotische Symptome aufweist oder überhaupt einer klinisch auffallenden Schwankung der Schilddrüsentätigkeit entgeht.

Ebenso selbstverständlich kann man an der dem Sexualapparat in erster Linie übergeordneten Drüse, an der Hypophyse, und hier besonders am Vorderlappen Veränderungen im Klimakterium erwarten. Die tatsächlichen Unterlagen für eine derartige Vermutung fehlen aber noch. Anatomisch sind einigermaßen charakteristische Veränderungen weder an der Hypophyse im ganzen noch

am Vorderlappen gefunden worden (*Berblinger, Rössle*), ebenso lassen die obenerwähnten Veränderungen des Stoffwechsels eine einheitliche Beziehung zu Hypophysenveränderungen durchaus vermissen. Unsere Kenntnisse auf diesem Gebiet sind offensichtlich noch zu gering, so daß man heute nicht einmal sagen kann, ob die Hypophyse auf den Ausfall der Keimdrüsen im Sinne einer Hyper- oder Hypofunktion reagiert.

Am deutlichsten sind — neben den erwähnten inkretorischen Veränderungen der Schilddrüsenfunktion — noch die in der Nebenniere gefundenen Veränderungen. Nach neueren Untersuchungen von *Berblinger* wird die Zona fasciculata der Nebennierenrinde im Klimakterium gewöhnlich schmäler. Anderseits sprechen die Gewichtsmessungen von *Wehefritz,* die Hypertonie und manche Hautveränderungen, der Altweiberbart und ähnliches im Sinne einer gesteigerten Funktion des Nebennierenmarks. Man sieht, auch da fehlt noch jede einwandfrei in bestimmter Richtung verwertbare Feststellung.

Von den übrigen endokrinen Drüsen sind vollends irgendwelche im Klimakterium mit einiger Konstanz zu beobachtende Veränderungen vollständig unbekannt.

Trotzdem wird man vielleicht den gesamten klimakterischen Symptomenkomplex mit einem Wort als pluriglandulären Symptomenkomplex im Sinne von *Falta* u. a. bezeichnen dürfen, dessen klinisches Bild nur deshalb so wechselt, weil, offenbar auf Grund hereditärer konstitutioneller Eigentümlichkeiten, nicht nur das Tempo und die Stärke des Keimdrüsenausfalles außerordentlich wechselt, sondern ebenso auch Tempo, Stärke und Zeitfolge der reaktiven Vorgänge in den anderen Gliedern des endokrinen Systems. Mit dieser allgemeinen Feststellung muß man sich aber heute noch begnügen. Es wird Aufgabe der nächsten Jahre sein, hier Klarheit zu schaffen.

**8. Das vegetative Nervensystem** spielt natürlich unter den Erscheinungen des klimakterischen Symptomenkomplexes — allein schon angesichts seiner engen Verknüpfung mit dem endokrinen System — eine wesentliche Rolle. Gleichwohl sind alle Versuche, irgendwelche für das Klimakterium besonders charakteristischen Reaktionen oder eine charakteristische Stimmungslage dieses Organsystems festzustellen, völlig mißlungen. Die an kastrierten Frauen von verschiedenen Autoren (*Christofoletti, Adler* u. a.) gefundenen Zeichen eines erhöhten Sympathicotonus sind von anderen, z. B. *Dahlmann, Moosbacher* und *Meyer,* nicht nur häufig vermißt worden, sondern diese Autoren fanden sogar im Gegenteil oftmals Zeichen eines erhöhten Vagotonus. Unsere eigenen Erfahrungen an Frauen in der natürlichen Klimax lassen jede charakteristische Veränderung vermissen und finden in den neuesten Feststellungen von *Heyn* ihre Bestätigung. Wir können auch da nur sagen: die Reaktionen fallen so aus, wie es der Konstitution der betreffenden Frau entspricht, wobei man auch noch die Einschränkung machen muß, daß bei einer und derselben Frau im Klimakterium bald sympathicotonische, bald vagotonische Reaktionen feststellbar sind, u. zw. nur in der Zeit, in der sie von Ausfallserscheinungen belästigt werden, während später ein Gleichgewichtszustand eintritt, der jede charakteristische Schwankung nach der einen oder anderen Seite vermissen läßt.

Diese Labilität, die wir ja nun schon bei den verschiedensten Organsystemen und Organen kennengelernt haben, charakterisiert auch am besten den Zustand des

**9. Nervensystems und Seelenlebens** der in die Menopause übertretenden Frau. Man könnte den gesamten Zustand vielleicht als den einer reizbaren Schwäche bezeichnen, deren Äußerungen und Ausschläge von der Konstitution wie von zufälligen konditionellen Momenten bestimmt werden. Eine Frau, die in dieser Zeit niemals Stimmungsschwankungen unterworfen wäre, die von einer gewissen Reizbarkeit gänzlich verschont bliebe, wird man kaum finden. Kein Wunder, daß bei vorhandener Disposition das Klimakterium eine Epoche darstellt, in der manche Psychopathie erst manifest wird oder eine Verschlimmerung erfährt. All das ist zu bekannt, als daß wir ausführlich darauf einzugehen brauchten, zumal in Detailfragen unter den Psychiatern die Meinungen weit auseinandergehen, so daß wir besonders Interessierte bitten müssen, solche Einzelheiten in den Handbüchern der Psychiatrie, wie besonders in den einschlägigen Kapiteln des großen Handbuches von *Halban-Seitz* (Biologie und Pathologie des Weibes), einzusehen[1].

**10. Die Sinnesorgane** sind im klimakterischen Symptomenkomplex zwar in mannigfacher Weise beteiligt, indes lassen sich die Erscheinungen fast ausschließlich mit den bereits erwähnten vasomotorischen Störungen, mit Tonusschwankungen im vegetativen Nervensystem und der Störung des neuropsychischen Gleichgewichts in Zusammenhang bringen. Immerhin spielen eine Reihe subjektiver Klagen im Bereich der Sinnesorgane bei klimakterischen Frauen eine so große Rolle, daß wir die wichtigsten wenigstens kurz anführen wollen.

Hinsichtlich des Gehörorgans sei nochmals auf die schon oben erwähnten, die Frauen belästigenden subjektiven Hörgeräusche verwiesen, die besonders als Ursache quälendster Schlaflosigkeit umsomehr eine Rolle spielen, als sie meist jeder Therapie trotzen.

Am Sehorgan spielen Flimmerskotome oft im Zusammenhang mit Schwindelanfällen oder Hemikranie die Hauptrolle, während sonstige Klagen über schlechtes Sehen meist mit der natürlichen Presbyopie in Zusammenhang stehen.

Geruch- und Geschmacksinn sind, abgesehen von Geruchshalluzinationen, am häufigsten im Sinne einer ausgesprochenen Herabsetzung ihrer Empfindlichkeit beteiligt, die im Geschmacksinn manchmal bis zu fast völliger Aufhebung geht.

**11. Stoffwechsel.** Aus unseren bisherigen Darlegungen läßt sich schon vermuten, daß im Klimakterium zwar mannigfache Störungen im Stoffwechsel zur Beobachtung kommen, ein direkter kausaler Zusammenhang mit dem allmählichen Erlöschen der Keimdrüsenfunktion aber in den meisten Fällen zweifelhaft bleibt. Das gilt selbst vom Fettstoffwechsel, dessen maßgebende Beeinflussung durch das Erlöschen der Keimdrüsenfunktion in vielen Fällen ja so auffallend ist, daß Zweifel über einen Kausalzusammenhang gar nicht entstehen können. Schon *v. Noorden* hat darauf hingewiesen, daß im Klimakterium oft eine echte endogene

[1] *E. Stransky*, Medizin. Psychol., Grenzzustände und Neurosen beim Weibe; *G. Ewald*, Psych. Störungen des Weibes, Bd. V, 3. Teil. Urban u. Schwarzenberg, Berlin u. Wien.

Fettsucht sich entwickelt. Ebenso unzweifelhaft ist aber, daß neben dem endogenen Faktor auch bei dem klimakterischen Fettansatz der Überfütterungs- und Trägheitsfaktor vielfach von nicht minderer Bedeutung ist.

Von *Neumann* und *Herrmann* wurde regelmäßig eine Lipoidämie im Klimakterium festgestellt.

Der Kohlehydratstoffwechsel erfährt oft im Klimakterium eine Störung im Sinne einer Herabsetzung der Zuckertoleranz (*Stolper, Hoth* u. a.), ohne daß man aber sagen könnte, das Klimakterium begünstige das Auftreten eines echten Diabetes. Ja *Wiesel* hebt im Gegensatz zu anderen Behauptungen ausdrücklich hervor, daß er auch einen verschlechternden Einfluß des Klimakteriums auf einen bereits bestehenden Diabetes „kaum je" feststellen konnte.

Für den Eiweißstoffwechsel haben sich charakteristische Schwankungen bisher überhaupt nicht feststellen lassen. Auch aus einer Angabe von *Wintz* scheint hervorzugehen, daß höchstens vorübergehend eine gewisse Herabsetzung nachweisbar ist.

Der Grundumsatz zeigt, wie zu erwarten, dieselbe Abhängigkeit von konstitutionellen Eigentümlichkeiten wie fast alle übrigen Einzelheiten des klimakterischen Symptomenkomplexes: bei hyperthyreotischen, gewöhnlich also mehr dem intersexuellen Typ angehörenden Frauen wurde eine deutliche Steigerung beobachtet, bei mehr hypothyreotischen, dem pyknischen Typ näherstehenden und zu Fettansatz neigenden Frauen dagegen eine Einstellung des Grundumsatzes auf niedrigere Werte gefunden (*Liebesny*).

**12. Blut.** Die Angaben über Veränderungen des Blutes im Klimakterium schwanken außerordentlich. Während *Adler* und *Dierks* als recht konstant die Herabsetzung der Zahl der Eosinophilen beschrieben, wird von *Savini* und *Garofano* gegenteils eine starke Vermehrung ihrer Zahl bis auf 9% angegeben. Angaben über Erhöhung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes, erhöhte Viskosität u. s. w. stehen das Gegenteil zeigende Erfahrungen anderer Autoren gegenüber. Ebenso gehören Verzögerung der Blutgerinnung (*Adler, Dyroff*), relative Lymphocytose (*Heimann*) zu den nur gelegentlich beobachteten und nach unserer Erfahrung für das Klimakterium in keiner Weise charakteristischen Abweichungen von der Norm.

Nicht besser steht es mit Angaben über das Ionengleichgewicht im Serum, so daß es uns durchaus wertlos erscheint, hier die spärlichen, einander widersprechenden Daten anzuführen.

Damit hätten wir den gegenwärtigen Stand unserer Erkenntnis über die dem klimakterischen Symptomenkomplex zu grunde liegenden Vorgänge restlos erschöpft. Ehe wir auf die Frage der Therapie klimakterischer Beschwerden eingehen, scheint es aber zweckmäßig, noch mit ein paar Worten auf das Climacterium praecox und die Ausfallserscheinungen nach operativer oder durch Strahlen herbeigeführter Kastration einzugehen.

## Klimakterium praecox.

Bei etwa 7—10% aller Frauen tritt die definitive Menopause früher als durchschnittlich ein; in nur etwa 1% der Fälle jedoch tritt die Menopause schon vor dem 38. Lebensjahr ein.

Neben gewerblichen Schädigungen der Ovarialfunktion (Tabak und ähnliches) spielen unter den Ursachen des Klimakterium praecox vor allem entzündliche Erkrankungen des Genitales, langdauerndes Wochenbettfieber, besonders nach gehäuften Entbindungen, eine lang fortgesetzte Lactation die Hauptrolle. Nicht zu verkennen ist die Bedeutung konstitutioneller Eigentümlichkeiten. So beobachten wir vergleichweise hier in Hessen, wo der genitale Infantilismus außerordentlich verbreitet ist, auch verhältnismäßig häufig den verfrühten Eintritt der Menopause. Da gleichzeitig bei unserer Bevölkerung auch die Menarche spät eintritt, ergibt sich für die hessische Bevölkerung eine Verkürzung des geschlechtsreifen Alters um durchschnittlich 5—10 Jahre. Selbstverständlich spielen für den verfrühten Eintritt der Menopause auch noch andere Ursachen eine Rolle wie Schädigungen der Uterusschleimhaut durch unsachgemäße Abrasio, Ätzungen und die heute übrigens kaum noch angewandte Vaporisation.

Es besteht kein Zweifel, daß in diesem letzteren Falle die Menopause nur eintritt, weil die Uterusschleimhaut zerstört oder so schwer geschädigt ist, daß eine cyclische Umwandlung nicht mehr stattfindet, während in dem erstgenannten Falle gegenteils der ovarielle Cyclus ausbleibt und nur deshalb auch der Uteruscyclus wegfällt.

Nur diese letzteren Fälle gehören streng genommen unter den Begriff des Klimakterium praecox, während die erstgenannte Gruppe mehr unter die Amenorrhöen einzureihen wäre, wenn nicht auch bei ihnen sekundär eine Schädigung der Keimdrüsenfunktion hinzuträte. Im übrigen ist dem Klimakterium praecox im allgemeinen eigentümlich, daß die Ausfallserscheinungen — von psychisch bedingten Symptomen abgesehen — gemeinhin milder verlaufen als beim normalen Klimakterium. Einzelne Ausnahmen ändern nichts an der Gesetzmäßigkeit dieses Verhaltens.

Die Unterscheidung einer echten Amenorrhöe von der verfrühten Menopause kann im einzelnen Falle sehr schwierig sein und erfordert unter Umständen eine langdauernde Beobachtung. Zur Diagnose ist immer eine Probeabrasio erforderlich. Ein genaueres Eingehen auf diese Fragen würde aber zu weit führen. Wir verweisen dafür auf die Darstellung von *Rob. Schröder* in *Stoeckels* Handbuch der Gynäkologie, Band I.

Der verfrühten steht die verspätete Menopause gegenüber. Nach der Angabe von *Schaeffer* wird in etwa 30% aller Fälle noch zwischen 50. und 55. Lebensjahr eine cyclische Blutung beobachtet, während jenseits dieser Zeit eine solche nur noch ganz vereinzelt zur Beobachtung gelangt. Abgesehen von familiären oder konstitutionellen Eigentümlichkeiten spielen besonders Myome eine Hauptrolle unter den Ursachen dieser verspäteten Menopause.

## Kastration.

Einer besonderen Beachtung bedarf die durch Kastration vorzeitig hervorgerufene Menopause. Es ist dabei primär gleichgültig, ob diese Kastration durch operative Entfernung der Keimdrüsen oder durch eine Zerstörung des Keimplasmas mittels Röntgen- oder Radiumstrahlen vorgenommen wird, ebenso macht es nur einen geringen Unterschied, ob etwa gleichzeitig der Uterus mit entfernt wurde oder nicht.

Die ganze Frage interessiert in diesem Zusammenhang nur in Hinsicht auf die Ausfallserscheinungen. Hinsichtlich des Genitalapparates sind die Erscheinungen im wesentlichen dieselben wie im natürlichen Klimakterium, wobei allerdings oft beträchtliche individuelle Unterschiede im Tempo der Involution sich bemerkbar machen. Jüngere Frauen sind davon gemeinhin weniger betroffen als ältere. Dagegen erscheint hinsichtlich der allgemeinen Ausfallerscheinungen zunächst die prinzipielle Bemerkung notwendig, daß diese durchaus mit den Erscheinungen und Vorgängen des klimakterischen Symptomenkomplexes identisch sind, wenn auch graduelle Unterschiede individuell viel stärker hervortreten.

Von Anhängern der Strahlentherapie wird vielfach behauptet, daß die Ausfallserscheinungen nach Strahlenkastration viel milder verlaufen als nach operativer Kastration. Unseren Erfahrungen nach findet eine derartige Behauptung in den tatsächlichen Beobachtungen keine Stütze. Richtig ist vielmehr, daß sowohl nach operativer wie nach Strahlenkastration der Grad und die Dauer der Ausfallserscheinungen, je nach der Konstitution, dem Alter der Patientin, ihrem Temperament, abhängig aber auch von dem zu grunde liegenden Leiden, von den sonstigen Lebensverhältnissen individuell ganz außerordentlich stark schwanken. Eine Vorhersage ist kaum möglich und demgemäß die Indikation aufs strengste zu stellen. Wir selbst betrachten jedenfalls bei Frauen unter 45 Jahren die Strahlenkastration als kontraindiziert, wenn eine Möglichkeit besteht, auf operativem Wege ohne Kastration Heilung zu erreichen. Ausnahmen wird man nur zulassen dürfen, wenn die operative Therapie wegen komplizierender Organleiden mit größeren Gefahren verbunden erscheint.

## Therapie.

Eine Behandlung klimakterischer Beschwerden ist natürlich nur notwendig in Fällen, in denen das Allgemeinbefinden dadurch wesentlich beeinträchtigt wird. Man kann vergleichsweise etwa sagen: Genau wie man von einer behandlungsbedürftigen Dysmenorrhöe erst dann sprechen kann, wenn durch die bei dem größten Prozentsatz aller Frauen vorhandenen menstruellen Beschwerden die Arbeitsfreudigkeit und Leistungsfähigkeit der Frauen dadurch in empfindlichem Maße Schaden leiden, genau so sollte man auch klimakterische Beschwerden erst dann als einer besonderen Behandlung bedürftig ansehen, wenn dieselbe Voraussetzung zutrifft. Für Beschwerden leichteren Grades erscheint uns eine besondere Behandlung geradezu verfehlt, weil dadurch einem an sich natürlichen Vorgang allzu leicht der Stempel des Pathologischen aufgedrückt wird und die Frauen dadurch unter Umständen psychisch mehr Schaden erleiden als sie durch die Behandlung Nutzen empfangen, denn es besteht doch nach unseren obigen Ausführungen gar kein Zweifel, daß ein erheblicher Teil der klimakterischen Beschwerden durch die konstitutionelle Bedingtheit der Einzelpersönlichkeit — und dazu gehören in sehr wesentlichem Maße auch psychische Reaktionsweisen — seine charakteristische Ausprägung erfährt. Deshalb allein schon scheint es uns richtig, bei leichteren Beschwerden ohne organische Grundlage zunächst den Frauen gegenüber in erster Linie psychisch beruhigend zu wirken mit dem Hinweis auf das Vorübergehende und Physiologische solcher Beschwerden, für

deren Bekämpfung man sich dann auf allgemein hygienisch-diätetische Ratschläge beschränken möge. Tatsächlich reagieren leichtere klimakterische Störungen und Beschwerden auf solche Verordnungen — milde hydrotherapeutische Maßnahmen, reizlose, dabei schlacken- und vitaminreiche Kost, regelmäßige Einhaltung von Ruhepausen, Regelung der körperlichen Bewegung, Abschaffung gesellschaftlicher und beruflicher Überanstrengung in den Grenzen des Möglichen — ausgezeichnet, sobald von der betreffenden Frau das Bewußtsein, krank zu sein, genommen ist. Wir haben oft erlebt, daß unter gebildeten Frauen eine durch nichts begründete Carcinophobie für Art und Stärke der Reaktion bei klimakterischen Beschwerden eine große Rolle spielte.

Selbstverständlich empfehlen wir ein derartiges Vorgehen erst auf Grund einer genauen Genital- und Allgemeinuntersuchung, die jede Organveränderung auszuschließen gestattet. Niemals darf es vorkommen, daß etwa unter der wohlmeinenden Absicht, auf eine Hilfe suchende Frau beruhigend zu wirken, ein vorhandenes oder in Entwicklung begriffenes Organleiden übersehen und so nicht wieder gut zu machender Schaden gestiftet wird. Wir haben ja oben schon erwähnt, daß mancherlei Organerkrankungen um die Zeit der Wechseljahre und zum Teil sogar begünstigt durch die Gleichgewichtsstörungen im endokrinen Apparat und vegetativen Nervensystem eine Tendenz zur Verschlimmerung zeigen. Eine Hypertonie, eine Störung der Herzaktion oder auch nur subjektive Beschwerden von seiten des Herz-Gefäß-Apparates wie jedes beliebigen anderen Organsystems dürfen natürlich erst dann als klimakterisch gedeutet werden, wenn jede organische, vom Klimakterium unabhängige Erkrankung auszuschließen ist.

Erzielt man mit den obenerwähnten allgemein hygienisch-diätetischen Maßnahmen keinen Erfolg oder läßt Stärke und Art der geklagten Beschwerden einen Mißerfolg schon vorhersehen, dann empfiehlt es sich natürlich von vornherein, auch medikamentös vorzugehen. Dabei legt man der Auswahl der zu verwendenden Präparate am besten die im Vordergrund stehenden Beschwerden zu grunde; denn man muß sich darüber klar sein, daß es eine im strengen Sinne kausale Therapie klimakterischer Beschwerden so wenig gibt wie eine wahre Verjüngung. Selbst die Transplantation von gesunden Ovarien jüngerer Frauen, die an sich eine kausale Therapie des Klimakteriums darstellt, ist ein Verfahren, das nicht nur wegen seiner außerordentlichen Schwierigkeiten, sondern vor allem wegen der kurzen Dauer seiner Wirksamkeit sich verbietet. Im übrigen verfügen wir heute auf Grund der neueren Forschungen über Sexualhormone (*Laqueur, Zondek, Aschheim, Biedl* u. a.) über Präparate, welche die Transplantation zum guten Teil entbehrlich machen, wenn auch bereits auf Grund klinischer Erfahrungen feststeht, daß selbst das beste Hormonpräparat das lebendige Organ niemals ganz zu ersetzen vermag, wobei offenbar vielmehr quantitative und das Tempo der Hormonproduktion betreffende als qualitative Unterschiede die Hauptrolle spielen.

Die Dosierungsfrage scheint uns in der Tat heute das bedeutendste, freilich auch schwierigste und im klinischen Sinne wohl nie vollkommen lösbare Problem auf diesem Gebiete zu sein, da unsere Untersuchungsmethoden noch auf lange Zeit viel zu grob sein werden, um für die Einzelindividuen die feineren Gleichgewichtsstörungen im endokrinen Gesamtapparat so zu überblicken, daß

wir von ein oder zwei Angriffspunkten aus im stande wären, den allmählichen, in Tempo und Stärke individuell hochgradig variierenden und deshalb auch in seiner Wirkung auf die übrigen Glieder des endokrinen Systems stark schwankenden Ausfall der Keimdrüsenfunktion vollkommen zu paralysieren.

Diese prinzipiellen Bemerkungen zur Frage der Organotherapie scheinen uns deshalb notwendig, weil sie allein unseres Erachtens es erklären, warum über die Wirksamkeit der Organpräparate bis in die allerneueste Zeit hinein so widersprechende und — gerade von kritischen Beobachtern — so wenig befriedigende Erfolge mitgeteilt werden. Soweit es sich um das Heer von Organpräparaten älterer Provenienz (Ovaria siccata, Ovarial, Novarial, Ovoglandol u. v. a.) handelt, wird man heute ihre überwiegend beobachtete Wirkungslosigkeit vollkommen aus der viel zu geringen Dosierung erklären dürfen, zumal bei vielen die Art der Herstellung es überhaupt zweifelhaft erscheinen läßt, ob bei oraler Verabreichung — die praktisch eben doch die größte Rolle spielt — überhaupt noch wirksame Substanz, Sexualhormon, zur Wirkung kommen konnte.

Nicht so hyperkritisch braucht man nach unseren Erfahrungen den neuen Präparaten, die das wirksame Sexualhormon zweifellos und in genau nach Mäuseeinheiten dosierten Mengen enthalten (Folliculin, Ovowop à 5 Mäuseeinheiten, Menformon-Dragées à 100 und 500 Mäuseeinheiten, Progynon à 60 Mäuseeinheiten, Hormovar [= Unden] à 10 Mäuseeinheiten), gegenüberzustehen. Ihre Wirksamkeit bei oophorogener Hypo- und Amenorrhöe steht unseres Erachtens außer Zweifel — genügende Dosierung vorausgesetzt. Mißerfolge sind bei richtiger Indikationsstellung wohl meist auf falsche Dosierung zurückzuführen und tatsächlich liegt hier doch die Hauptschwierigkeit. Eine Gesamtdosis von 3000—5000 Mäuseeinheiten innerhalb einiger Wochen, die in vielen Fällen wirksam ist, wurde in anderen Fällen als unwirksam gefunden, während 5 bis 10mal größere Dosen doch die gewünschte Wirkung hatten. Wir kennen leider noch keinen Indicator für die im Einzelfalle notwendige Dosis, die ebenso von konstitutionellen Faktoren wie auch davon abhängig ist, wieviel Zeit seit dem partiellen oder totalen Keimdrüsenausfall verflossen ist, zumal dadurch der Grad und die Stabilisierung der Rückwirkung auf andere Glieder des endokrinen Systems beeinflußt werden.

Diese Darlegungen zeigen, daß wir trotz aller gegenwärtig noch herrschenden Unsicherheit und in bewußtem Gegensatz zu den kritischen Äußerungen von *Wiesel, Rob. Schröder* u. a. doch den Sexualhormonpräparaten auch zur Bekämpfung stärkerer klimakterischer Ausfallserscheinungen eine bedeutsame Rolle für die Zukunft zusprechen möchten. Wir halten uns zu dieser Stellungnahme auf Grund zweifelloser Erfolge bei der antezipierten künstlichen Klimax nach operativer oder Röntgenkastration durchaus berechtigt, wenngleich auch wir zugestehen, daß bei der natürlichen Klimax zu einem abschließenden Urteil berechtigende Erfahrungen uns noch fehlen. Unter diesem Vorbehalt dürfen wir aber heute schon sagen, daß wir auch bei klimakterischen Beschwerden in der natürlichen Menopause eine gute Wirkung dann gesehen haben, wenn die Präparate bald nach dem Auftreten der ersten Beschwerden oder Symptome gegeben wurden. Interessanterweise sahen wir dabei die guten Erfolge gerade bei schwacher Dosierung und lange fortgesetztem Gebrauch. Als rein empirische Dosierung

dürfen wir die in jedem Monat 3 Wochen und im ganzen über ein Jahr und mehr erstreckte Darreichung von 3mal täglich 2 Tabletten Ovowop à 5 Mäuseeinheiten durchaus empfehlen. Ob bei schon lange Zeit bestehenden klimakterischen Beschwerden etwa durch eine vorübergehend stärkere Dosierung sich mehr erreichen läßt, ob etwa künftig durch eine vorsichtige Stimulierung mittels Hypophysenvorderlappenhormons (Prolan) nach *Zondek-Aschheim* die Wirkung zu verbessern sein wird, das entzieht sich vollständig einer Beurteilung, da sowohl tierexperimentelle wie klinische Versuche dieser Art über die ersten Stadien zurzeit noch nicht hinausgekommen sind.

So wird doch auf absehbare Zeit hinaus die symptomatische Therapie klimakterischer Beschwerden ihre Berechtigung behalten, von der wir freilich in völliger Übereinstimmung mit allen kritischen Beurteilern sagen müssen, daß sie immer mit Tastversuchen beginnt. Denn es gibt kein Mittel, das ein für allemal auch nur gegen bestimmte Symptome sich wirksam erwiese. Dem glänzendsten Erfolg bei der einen Patientin steht ebenso häufig ein eklatanter Mißerfolg bei der anderen gegenüber, wobei offenbar sehr häufig psychogene Momente eine Rolle spielen.

Nur unter dieser Einschränkung bitten wir die folgenden Ausführungen hinzunehmen.

Bei Frauen von hyperthyreotischem Typ, bei denen vasomotorische Erscheinungen und psychische Labilität im Vordergrund des klimakterischen Symptomenkomplexes stehen, empfiehlt sich als vielfach erprobtes und wirksam befundenes Linderungsmittel das von *Halban* angegebene Klimasan, ein Kombinationspräparat von Theobromin calciolact. und Nitroglycerin, neben milden hydriatischen Prozeduren, unter denen wir morgens vorgenommenen, kurzdauernden lauen Bädern und abendlichen Fußbädern den Vorzug geben. Recht zweckmäßig gibt man wöchentlich zweimal am Abend ein Solbad, nach dem die Patientin im Bett eine leichte Abendmahlzeit einnimmt. Daneben verordnen wir in solchen Fällen Arsen-Eisen-Pillen folgender Zusammensetzung:

Ferr. lact.
Pulv. rad. Valerian. . . . . aa 20·0 *g*
Extr. Chin. aquos. . . . . 12·0 „
Calc. glyz. phosph. . . . . 15·0 „
Extr. Belladonn. . . . . 0·6 „
Acid. arsenicos. . . . . 0·12 „
Mass. pilul. q. s. ut. fiant. l. a. pilul. Nr. CCC

S. Beginnen mit 3 Pillen täglich, jeden 4. Tag eine Pille mehr nehmen bis zu 9 Pillen am Tage. Dabei 8 Tage bleiben, dann wieder jeden 4. Tag um eine Pille weniger nehmen.

Für Fälle, in denen psychische Aufregungszustände vorkommen, mag man nach der Vorschrift von *Wiesel* Bromcalcium 10 : 300, 3 Eßlöffel pro Tag verordnen und nach Verabfolgung dieser Menge jedesmal eine 8tägige Pause einschalten, ehe man die Medikation ein- bis mehrmals nach Bedarf wiederholt.

Bei leichteren Fällen dagegen genügt es, statt dessen Valeriana zu verordnen, entweder in Form von Tinctura valeriana oder eines Ersatzpräparates (Gynoval,

Validol, Valyl und ähnliches), wobei man auf Erfolg nur rechnen kann, wenn man diese Mittel wochenlang nehmen läßt.

Bei hypothyreotischen, meist fettleibigen Frauen geht man symptomatisch gegen die genannten Beschwerden ganz gleich vor, nur verwenden wir dann statt des Klimasans lieber das Klimakton (Knoll & Co.), bestehend aus 0·03 Eierstocksubstanz, 0·006 reinsten Schilddrüsenpräparats, 0·15 Bromural und 0·15 Calcium diuretin. Wenn das nicht genügt, geben wir außerdem noch Thyreoidin (Merck) 0·2—0·3 pro die in jedem Monat etwa 3 Wochen lang, natürlich unter sorgfältigster Kontrolle des Herzens.

Im übrigen bewährt sich bei allen vollblütigen Individuen ganz vorzüglich ein systematisch alle 2—3 Monate vorgenommener Aderlaß, wobei eine Blutentnahme von 80—100 $cm^3$ vollständig genügt.

Ebenso sahen wir ganz besonders bei Vasalgien und Parästhesien wiederholt ausgezeichnete Erfolge von systematisch durchgeführter, jeden zweiten Tag vorgenommener Massage.

Gegen Parästhesien, Vasalgien und besonders die zahlreichen Schmerzsensationen im Bereich von Muskulatur, Knochen und Gelenken hat sich uns unter anderem die Diathermie in Kombination mit Organpräparaten vielfach bewährt. In Fällen, in denen die Diathermie erfolglos oder wenig erfolgreich war, sahen wir manchmal ausgesprochenen Erfolg von Sandbädern, die von den Patientinnen angenehm empfunden werden. Von *Wiesel* werden bei derartigen Zuständen Radium-Trink- und Badekuren, am besten in Joachimstal selbst, gerühmt. Wir selbst sahen wiederholt gute Erfolge von Badekuren in Wildbad, übrigens auch bei Frauen, die nebenbei noch unter starken Schwindel zu leiden hatten.

Bei hochgradiger Schlaflosigkeit wird man meist nicht darum herumkommen, eines der zahlreichen Beruhigungs- oder Einschlafmittel zu geben; doch sei man in der Verordnung eigentlicher Schlafmittel sehr zurückhaltend und achte darauf, daß nicht ein Abusus eintritt. Das läßt sich nur in der Weise erreichen, daß man von einem Schlafmittel nur so geringe Mengen aufschreibt, daß die Patientin längere Zeit damit auskommen muß. Recht gute Dienste leisten hier milde hydriatische Prozeduren in Verbindung mit Massage.

Überhaupt möchten wir zum Schluß nochmals betonen, daß allgemein hygienisch-diätetischen Verordnungen eine viel größere Bedeutung zukommt und im Einzelfall die Psychotherapie vielfach doch die Hauptrolle spielt. Dazu gehören, abgesehen von den in der Persönlichkeit des Arztes liegenden Voraussetzungen, einmal die Fähigkeit, den Klagen der Patientinnen stets die richtige Aufmerksamkeit zu schenken und anderseits die Kunst, sie von der vorübergehenden Natur ihrer Beschwerden und ihrer Harmlosigkeit zu überzeugen. Denn zweifellos schwinden manche der schwächeren Symptome sofort, sowie es dem Arzt gelungen ist, eine ihnen zu grunde liegende Phobie durch vernünftige Aufklärung zu beseitigen.

**Literatur.**

Eine ausführliche Literaturzusammenstellung erübrigt sich, da dieselbe erst in jüngster Zeit bei *Josef Wiesel,* Innere Klinik des Klimakteriums, im Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes von Halban-Seitz, Bd. III und von *Rob. Schröder* im Handbuch der Gynäkologie von Stoeckel, Bd. I, München 1928, gebracht wurde.

# Epilepsie und epileptische Symptome.

Von Prof. Dr. **Hans W. Gruhle,** Heidelberg.

Inhaltsübersicht.

Seite

1. Die Formen der Epilepsie . . . . . 118
2. Die Symptomatologie . . . . . 118
   *a)* Der motorische Anfall und sein Rhythmus; *b)* Äquivalente; Petit mal, absence, Schwindel, Verstimmung, Bewußtseinstrübung, Dämmerzustand, pathologischer Rausch, Poriomanie, Dipsomanie, psychische Epilepsie; *c)* Chemische und physikalische Befunde im Anfall; *d)* Epileptische Demenz, epileptischer Charakter.
3. Todesursache und Sektionsbefund . . . . . 123
4. Theorie der Epilepsie und des epileptischen Anfalls . . . . . 123
5. Herdepilepsie (der *Jackson*-Typus), Reflexepilepsie . . . . . 124
6. Vergiftungsepilepsie . . . . . 125
7. Vererbung, Degenerationszeichen, geographische Verbreitung . . . . . 126
8. Das Grenzgebiet der Epilepsie . . . . . 127
   *a)* Psychische Epilepsie und epileptoide Psychopathie (Poriomanie, Dipsomanie, pathologischer Rausch, sog. Hysteroepilepsie); *b)* Epileptische Anfälle und andere motorische und ähnliche Anfälle (Pyknolepsie, Narkolepsie, Affektepilepsie); *c)* Epilepsie und andere somatisch-neurologische Erkrankungen (Myoklonie, Tetanie, Migräne); *d)* Epilepsie und Kinderkrämpfe.
9. Die Begutachtung des epileptischen Leidens . . . . . 131
10. Therapie . . . . . 132

Schon die Überschrift verrät die kritische Situation des Problems: Epilepsie sollte doch schon logisch nicht den epileptischen Symptomen gegenübergestellt werden. Und dennoch ist zurzeit keine andere Fassung möglich. Die heutige wissenschaftliche Stellung zum Problem ist ein Übereinkommen: Wir halten (ungern und gezwungen) an der Annahme einer Epilepsie als eines einheitlichen Leidens fest und kennen daneben bei sehr verschiedenartigen Erkrankungen epileptische Symptome, die den Merkmalen jenes Leidens genau gleichen. Man hat versucht, um diese unklare Stellung herumzukommen, indem man nicht mehr von einer einheitlichen Epilepsie, sondern von „epileptischer Reaktion“ oder dergleichen spricht. Aber damit ist nicht viel erreicht, da man in vielen Einzelfällen doch zugeben muß, nicht zu wissen, auf was denn der betreffende Kranke reagiert.

Das Wort genuine (idiopathische, essentielle) Epilepsie will ja festlegen, daß es eine in der Konstitution begründete Erkrankung an Epilepsie gibt, die — allenfalls ausgelöst — doch aus inneren Gründen entspringt. Aber die zunehmende Verfeinerung moderner Untersuchungstechnik, insbesondere die genauere Erforschung von Anamnesen und Katamnesen verringerte im letzten

halben Jahrhundert von Jahr zu Jahr die Anzahl solcher Epilepsien. Die Sektion ergab z. B. Tumoren, die zwei bis drei Jahrzehnte lang eine idiopathische Epilepsie (ohne alle fokalen Erscheinungen) vorgetäuscht hatten, und in anderen Fällen wurden außerhalb der motorischen Felder Cysten oder Narben am Cortex gefunden, die ebenfalls ohne Herdsymptome die üblichen epileptischen Symptome durch lange Fristen verursacht hatten. Bei anderen Kranken wurden Geburtstraumata als Ursachen einer scheinbar essentiellen Epilepsie sehr wahrscheinlich gemacht (*Edinger, Schwartz*). Die Zahl der genuinen Epilepsien vermindert sich also dauernd zu gunsten der symptomatischen Form. Aber es gibt daneben freilich noch zahlreiche Epilepsien, bei denen die Sektion makroskopisch keinen Hirnbefund zeigt, und bei denen auch die verfeinerte mikroskopische Technik zwar einwandfreie pathologische Veränderungen nachweist, sie aber als Folgen und nicht als Ursachen des Leidens deutet (*Spielmeyer*).

So ergibt sich also heute folgende Einteilung der Epilepsiegruppe:

1. Eingeborene (genuine, idiopathische, essentielle) Epilepsie (konstitutionelle Form).

2. Symptomatische Epilepsie:

*a)* Epilepsie durch Hirnherde verschiedenster Art (Tumoren, Gummata, Abscesse, Cysten, Narben, Knochenimpressionen, Blutungen u. dgl.) und durch diffuse organische Hirnleiden (Paralyse, Hirngefäßlues, Arteriosklerose und Meningitiden u. s. w.);

*b)* Epilepsie durch Vergiftungen:

*α)* mit lebendem Gift (Infektionen),

*β)* mit totem Gift (Eklampsie, Urämie, Diabetes, Alkoholismus, Pilzvergiftungen u. s. w.);

*c)* durch physikalische Hirnschädigungen (stumpfes Trauma, Insolation).

In der Symptomatologie besteht kein durchgreifender Unterschied zwischen beiden Hauptformen. Zwar zeichnen sich die symptomatischen und besonders die Vergiftungsepilepsien durch ein Vorwiegen der motorischen Erscheinungen aus, aber die große Erfahrung der Hirnschußkenner hat ergeben, daß alle Symptome, selbst die Äquivalente, auch bei der symptomatischen Form vorkommen. Wenn die Herde im Gebiet der motorischen Region des Gehirns oder in benachbarten Bezirken sitzen, ergeben sich Eigenarten des motorischen Anfalls, die unter dem Namen der *Jackson*-Epilepsie beschrieben werden (s. u.).

Die Symptomatologie der Epilepsie baut sich noch immer auf dem großen motorischen Anfall auf. Er ist der Ausgangspunkt, wenngleich er in den einzelnen (seltenen) Fällen der sog. psychischen Epilepsie fehlen kann.

Das bekannte Bild des großen Anfalls wurde durch neuere Forschungen nicht wesentlich bereichert. Noch immer gilt zu Recht, daß häufig kurze, oft nur Sekunden währende Vorboten (Aura) den Anfall ankündigen: Parästhesien, Gestaltsveränderungen (Makropsie, Mikropsie, Verzerrungen), Farbenphänomene (Erythropsie), Zeitformveränderungen, Gefühlsanomalien (Glücksgefühle, Angst), Gedankenstörungen. Seltener stellen sich länger dauernde Alterationen (Unruhe, Unbehagen, Mattigkeit, Gereiztheit u. dgl.) vorher ein, die dem Kranken das Nahen des Anfalls ankündigen. Der Anfall beginnt oft mit einem etwas ataktischen Zupfen oder Nesteln oder Wischen, zuweilen folgt ein großer Schrei, ein

einseitiges Gesichtszucken, dann beginnen die eigentlichen Krämpfe, die anfangs oft (keineswegs immer) einen tonischen (Blauwerden), dann einen klonischen Charakter haben. Die Bewegungen haben meist ein eintönig sinnloses Wesen, der Kranke bleibt ungefähr auf der Stelle liegen, wo er niederstürzte. Im Sturz zieht er sich oft ernstliche Verletzungen zu. Zungenbiß und Einnässen sind häufig, *Babinski*sches Zeichen nicht selten (*Jellinek*: 80%). Zähneknirschen und Schäumen kommt manchmal vor, die Atmung pflegt rasselnd oder schnarchend zu sein. Die Pupillen sind häufig (keineswegs immer) lichtstarr. Auf starke Außenreize reagiert der Krampfende nicht oder nur wenig mit ungeordneter Unruhe. Nach dem Anfall bleiben gelegentlich (vorübergehend) Lähmungen zurück, die theoretisch noch nicht recht aufgeklärt werden konnten. Hernach besteht noch längere Zeit große Mattigkeit und Abgeschlagenheit, oder der Kranke verfällt in terminalen Schlaf. Die Dauer des Anfalls selbst ist meist kurz (höchstens 10 Minuten), doch geben die Kranken selbst oft längere Zeiten an, weil sie das Nachstadium noch hinzurechnen. Der Bewußtseinszustand des epileptischen Anfalls ist neuerdings umstritten. Früher nahmen die Forscher einen völligen Ausschluß der Außenweltserfassung und daher auch eine vollkommene Amnesie als Folge an. Meines Erachtens besteht diese Annahme im wesentlichen zu Recht. Doch gelang es neuerdings einigen Autoren, mit Kunstgriffen geringe Aufklärung über das zu erhalten, was sich innerlich im Kranken während des Anfalls vollzog. Auch glückte der Nachweis, daß Momente, die sonst im Leben stark gefühlsbetont sind, sich auch im Anfall innerlich zudrängen (*Ruffin*). Freilich wurden diese (dürftigen) Aufhellungen der epileptischen Amnesie meist nicht am großen motorischen Anfall, sondern am Dämmerzustand unternommen. Es ist kein Zweifel, daß die „Umdämmerung" Grade hat.

Der Rhythmus der Anfälle wechselt sehr. Meist sind sie anfangs seltener und vermehren sich langsam. Zuweilen erscheinen sie in Serien zu 3 oder 4 und lassen dann wieder eine wochenlange Pause frei. Mit der Menstruation hängen sie insofern nicht zusammen, als sie sich in der menstruationsfreien Monatshälfte und der die Menstruation in der Mitte enthaltenden Monatshälfte statistisch gleich oft finden (*Toulose-Marchand*). Innerhalb dieser letzteren Hälfte häufen sie sich aber dicht um den Menstruationstermin an. Im Frühsommer (nach *Gallus* im März) finden sich vermehrte Anfälle (*Schott-Gmelin*). Nachts (besonders nach Mitternacht) sind die Anfälle durchschnittlich vermehrt (*Amman, Gallus*). Sichere Beziehungen zur Witterung ergaben sich noch nicht (*Gallus*), nur scheint plötzlicher starker Luftdruckwechsel Vermehrung der Anfälle zu begünstigen.

Eine dichte Häufung der Anfälle bis zum Ausschluß der Pausen — ein Status epilepticus — kann ernste Lebensgefahr bedingen (s. unten bei der Therapie).

Die Differentialdiagnose zwischen dem epileptischen und dem psychogenen Anfall ist wichtig und in den meisten Fällen nicht allzu schwer, wenn man den Anfall selbst sieht. Aus Beschreibungen indessen (Rentenakten) läßt sich oft kein klares Bild gewinnen. Verbrecherische Persönlichkeiten haben den organischen Anfall oft so gut einstudiert, daß selbst der Fachmann getäuscht wird. Man stelle die Frage stets so: organisch oder psychogen, nicht epileptisch

oder hysterisch. Die letztere Alternative ist zu eng, da sich ja unter dem Ausdruck hysterisch immer allgemeiner der Sinn „wunschbedingt“ einbürgert. Zur Differentialdiagnose diene folgendes Schema.

Schema der Anfallsdiagnose.

| Anfälle | Psychogen | Organisch |
|---|---|---|
| Ursache . . . . . | Schreck, Ärger, Streit | von selbst |
| Anfallsbeginn . . . . . | oft allmählich, nie aus dem Schlafe heraus | immer plötzlich, zuweilen mit einem Schrei, oft mitten im Schlafe |
| Aussehen . . . . . | selten blau, oft rot, schwitzend | häufig blaß oder blau |
| Krämpfe . . . . . | nie halbseitig, unleidlich strampelnd, wechselnd | elementar, sinnlos, einförmig, an Ort und Stelle |
| Einnässen . . . . . | äußerst selten | sehr häufig |
| Zungenbiß . . . . . | äußerst selten | sehr häufig |
| Verletzungen . . . . . | meist harmlos | oft schwer |
| Dauer . . . . . | Minuten bis Stunden | wenige Minuten |
| Reflexe . . . . . | Babinski negativ, Pupillen reagieren meist auf Licht (außer bei Angst) | Babinski oft positiv[1], Pupillen oft starr |
| Bewußtlosigkeit . . . . . | nur teilweise, traumhaft | vollkommen |
| Rückerinnerung . . . . . | meist lückenhaft | ganz aufgehoben |

[1] Man beachte: der positive Babinski beweist den organischen Anfall, der negative schließt ihn nicht aus. Lichtstarre Pupillen kommen außer bei Tabes, Paralyse, seltener Hirnlues, gelegentlich bei Encephalitis vor. Die Pupillen alter Leute und die der Trinker sind meist eng und reagieren recht schlecht.

Zur Differentialdiagnose zwischen organischen und psychogenen Anfällen schlägt man die künstliche Auslösung von motorischen Anfällen durch Cocaineinspritzungen oder Hyperventilation (übermäßig tiefes, rasches, langdauerndes Atmen) vor. In der Praxis des Arztes dürfte sich das kaum empfehlen.

Man hat seit langer Zeit beobachtet, daß Epileptiker zwischen den Anfällen andere Ausnahmezustände haben und man hat sich gewöhnt, diese Attacken als

Äquivalente, als Ersatz des großen motorischen Anfalles anzusehen. In der Tat scheint die (unbekannte) Schädlichkeit, die das „grand mal" auslöst, auch unter (unbekannten) Umständen kleine Anfälle zu erzeugen. Von diesen hat der kleine motorische Ictus den Namen „petit mal" behalten. Es durchläuft ein kurzes, vielleicht nur 2—3 Sekunden dauerndes klonisches Zucken die Arme oder die Schultermuskulatur oder das Gesicht, ohne daß der Betroffene hinstürzt. Meist ist er aber in diesem Augenblick „geistesabwesend", und so ereignet es sich, daß er etwas verschüttet oder hinfallen läßt. Letzteres geschieht wohl auch bei einem weiteren Äquivalent, der „absence", der kurzen Bewußtseinstrübung, bei der der Kranke nur in der Rede oder in seiner Beschäftigung wenige Sekunden stockt, ohne zu stürzen. In beiden Fällen ist der Gesichtsausdruck leer, die Farbe oft blaß. Ein gleichsam noch weiter abgeschwächter Anfall ist der einfache kurze Schwindel.

Aber auch auf seelischem Gebiete sind solche Ersatzanfälle wohlbekannt. Bald handelt es sich nur um eine endogene Verstimmung, seltener depressiver, häufiger mürrisch verdrossener Art (ohne äußeren Anlaß, ohne Motiv) von der Dauer einiger Stunden, bald ist eine solche Verstimmung von einer Bewußtseinstrübung begleitet, die auch einige (wenige) Tage andauern kann. Aber mit dem Worte Bewußtseinstrübung wird ein Doppeltes getroffen. Man darf nicht glauben, daß ein solch „Umdämmerter" die Eindrücke der Umgebung immer schwer auffasse, also somnolent, traumverloren sei. Vielmehr benimmt sich ein Kranker im Dämmerzustand oft vollkommen klar, ja schlau, raffiniert. Zum Beispiel vermag er sich irgendwelchen Verfolgern geschickt zu entziehen. Aber seine Motivierung ist meist alteriert, er ist gleichsam ein anderer Mensch, hat weniger Hemmungen, ungezügelte, ja zuweilen anscheinend auch qualitativ andersartige Neigungen und Triebe. Man spricht also besser von einem in der Zeitfolge abgespaltenen, einem alternierenden Bewußtsein. Die eine Persönlichkeit steht gleichsam der anderen Persönlichkeit (im gleichen Körper) fremd, oft auch amnestisch gegenüber. Der epileptische Dämmerzustand ist also — korrekt ausgedrückt — ein abgespaltenes Bewußtsein, das zuweilen vollkommen klar, in anderen Fällen aber auch verwirrt, benommen, handeln kann. Naturgemäß wird in einem solchen Dämmerzustand der Kranke manchmal antisozial oder direkt kriminell. Da seine Sexualität in diesen Ausnahmezuständen oft abnorm erregt ist, kommt es zu sexuell abnormen Akten (rohe Notzucht, Lustmord, Exhibitionismus). Jene „Dämmerzustände" — das Wort deckt leider recht Verschiedenartiges — die in der Literatur als Wochen oder Monate dauernd (bei korrektem Verhalten) beschrieben werden — ein Herr reist im Dämmerzustand von Australien nach Zürich und liest dort von seinem Verschwinden aus Australien zu seinem eigenen großen Erstaunen in der Zeitung — gehören mit sehr großer Wahrscheinlichkeit nicht der Epilepsie an.

Die Verstimmungen gewinnen sozial oft dadurch eine besondere Bedeutung, daß der Verstimmte zu seinem vermeintlichen Trost zum Alkohol greift. Da er aber in diesen Zuständen alkoholintolerant ist, löst das Gift eine sehr verderbliche Wirkung aus; es kommt nicht zur erstrebten Euphorie, sondern zu Erregungszuständen, die sich dann in sinnlosen Gewalttaten äußern. Ein solcher pathologischer Rausch hat dann oft totale Amnesie zur Folge. Freilich

kommt er nicht nur bei der Epilepsie, sondern auch bei der unten noch zu erwähnenden epileptoiden Psychopathie vor. Aber die endogenen Verstimmungen drängen auch noch nach anderen Auswirkungen: Der Jugendliche läuft ohne Sinn und Verstand ins Weite hinaus (Poriomanie, Fuguezustand, impulsives Fortlaufen), bis er meist in einigen Stunden sich körperlich erschöpft und dadurch den Ausnahmezustand abreagiert hat. Der Erwachsene verfällt zuweilen in seltsame Trunksuchtattacken (Quartalsaufen, Dipsomanie), in denen er sinnlos und wild alles Alkoholische zusammentrinkt (selbst schlecht schmeckende Getränke, verdünnten Brennspiritus, Lacklösungen), bis er nach etlichen Tagen verstört und betrübt „zu sich kommt". Aber auch von den beiden letztgenannten Störungen gilt das gleiche: sie kommen nicht nur bei der Epilepsie, sondern auch bei der epileptoiden Psychopathie vor.

Theoretisch ist eine rein psychische Epilepsie möglich, d. h. ein Leidensverlauf, bei dem lediglich psychische Äquivalente, keine motorischen Attacken beobachtet werden. Aber bei genauer Nachforschung stellt sich doch meistens heraus, daß vereinzelte große Anfälle (z. B. nachts) vorkommen oder doch früher vorkamen. Ein Verlauf, bei dem sicher das ganze Leben lang sich nur seelische Äquivalente einstellten, wurde mir nicht bekannt.

Allen epileptischen Anfällen, so verschieden sie aussehen mögen, ist das eine gemein, daß sie endogen, d. h. motivlos erscheinen. Die Kranken selbst pflegen zwar oft Anlässe, zuweilen kuriose Anlässe, anzugeben. Aber auf direktem seelischen Wege — also psychogen — lassen sich die Ictus nicht auslösen. Doch kann nicht bestritten werden, daß auf dem Umwege über die Ausdrucksbewegungen ein Zusammenhang mit Schreck, Angst u. dgl. möglich erscheint. Ein heftiger Affekt kann zu erheblicher Änderung der Blutverteilung führen (roter Kopf, Erblassen) und dieser Umstand mag schon hinreichen, das überempfindliche, stets krampfbereite Gehirn des Fallsüchtigen zu einem Anfall zu bringen. Dieser Sachverhalt ist bei der Gutachtenpraxis nicht außer Acht zu lassen. So unwahrscheinlich es ist, daß ein Schock eine Epilepsie erzeugen kann, so kann doch eine heftige Gemütsbewegung — genau so wie sie zu einer Ohnmacht, zu Erbrechen, zu einem momentanen Durchfall führen kann — auch einen organischen Anfall — auf dem skizzierten Umwege — herauslocken. Auch von gewissen atmosphärischen Einflüssen, von zu starker Kochsalzzufuhr, von starker Darmüberlastung (lange Verstopfung), von Alkoholgenuß ist zuweilen der Rhythmus der Anfälle abhängig.

Man hat das physikalisch-chemische Verhalten des Körpers im epileptischen Anfall umfangreichen Studien unterworfen. Ganz abgesehen von der fraglichen theoretischen Bedeutung dieser Befunde widersprechen sich die Befunde selbst noch außerordentlich. Nur folgendes erscheint leidlich sichergestellt: eine Leukocytose und Albuminurie unmittelbar nach dem motorischen Anfall. Die wissenschaftliche Arbeit der Forscher auf diesem Gebiete ist sehr groß; daß die Ergebnisse trotzdem so dürftig sind, liegt zum Teil an einer schlechten Methodik, zum Teil wohl auch an dem Umstand, daß die Untersuchungen an Gruppen angestellt werden, die sowohl aus genuinen, wie symptomatischen Epilepsien zusammengesetzt sind. (Näheres bei *Gruhle,* Zbl. f. d. ges. Neur. u. Psych. 1923, Bd. 34.)

Der Epileptiker bleibt in selteneren Fällen in seiner gesamten Persönlichkeit unversehrt (sog. degenerative Epilepsie); in der Mehrzahl der Fälle leidet indessen sein seelischer Gesamtzusammenhang Schaden (d e m e n t e E p i l e p s i e). Durch welche Umstände der eine und andere V e r l a u f bedingt ist, ist vollkommen unbekannt. Man nimmt wohl mit Recht an, daß der motorische Anfall selbst die Psyche schädigt, so daß vermehrte Anfälle zugleich eine geistige Abnahme bedeuten. Ob auch die Äquivalente schädigen, steht noch nicht fest. Es gibt indessen (freilich seltene) Verläufe mit w e n i g e n Anfällen, die s c h n e l l verblöden, und es gibt ferner Verläufe, die bei gleichbleibender Anfallszahl anfangs sehr langsam und von einem gewissen Zeitpunkt ab plötzlich sehr schnell geistig veröden. Diese seelische Beeinträchtigung äußert sich vor allem in einer zunehmend erschwerten Auffassung und großen Umständlichkeit. Der demente Epileptiker holt ungemein weit aus, kommt von einem zum andern, verliert aber dabei den Faden nicht. Er erklärt und umschreibt, fügt sentimentale Wendungen und krause Höflichkeitsfloskeln ein, wird immer pedantischer, kleinlicher, unzufriedener; auch ist er oft frömmelnd und rührselig, augendienerisch. Beim Volke gilt er als tückisch und bösartig. Auf vorgerückteren Stadien der Demenz läßt auch das Gedächtnis und die eigentlichen Verstandeskräfte nach, zuletzt zerfällt zuweilen auch die Sprache. Es gibt auch atypische epileptische Verläufe, in die sich seltsame Ausnahmezustände, oft von wochenlangem Verlauf einschieben. Bei der obigen Schilderung der großen motorischen Anfälle und ihrer Äquivalente mag die Darstellung insofern etwas zu schematisch ausgefallen sein, als das Leiden allzusehr als A n f a l l s leiden erschien. Im längeren Verlauf der dementen Form der Epilepsie zeigen sich aber neben der geschilderten Charakterveränderung auch Psychosen, die nicht in wenigen Kennwörtern zu schildern sind: langdauernde Gereiztheitszustände, wochenlange Verwirrtheiten ohne eigentliche Bewußtseinstrübung u. dgl. Ja manchmal entstehen schizophren aussehende Störungen, die manchen Forscher schon veranlaßt haben, von einer symptomatischen Schizophrenie bei epileptischem Grundleiden zu sprechen. Diese Zusammenhänge sind noch nicht geklärt, so sehr sich die Forschung auch schon darum bemüht hat.

Die T o d e s u r s a c h e pflegt — abgesehen von den Unfällen beim Anfall — ein Hirntod im Anfall oder im Status epilepticus zu sein (99 von 582 *Munson*, 42% *Ammann*). Die Sektion ergibt nicht selten verbreitete punktförmige Blutungen im Gehirn. Bei der Deutung der mikroskopischen Hirnbefunde war man sich lange darüber uneins, ob die Randgliose, Ammonshornsklerose und *Purkinje*-zellenveränderung auf die Ursache des Leidens hindeute oder seine Folge seien. Heute neigt man mehr zu letzterer Auffassung. Besonders seit *Förster* (Breslau) wieder die Bedeutung der Circulationsstörung der Hirngefäße als Ursache oder Begleiterscheinung des Anfalls herausgehoben hat, überwiegt die Annahme, daß die Schädigung die besonders empfindlichen Zellen des Ammonshorns, die Molekularzone und die *Purkinje*-Zellen des Kleinhirns zuerst erfasse, und daß die übrigen Befunde wohl sekundäre Hirnveränderungen seien. Nur darüber wird noch debattiert, ob der Anfall selbst oder das epileptische Leiden an sich jene Schädigungen setze (*Bratz, Spielmeyer*).

Die T h e o r i e des epileptischen Anfalls und des epileptischen Grundleidens bleibt dunkel. Hilft man sich mit der Annahme einer epileptischen Disposition,

einer epileptischen Reaktionsfähigkeit, einer eingeborenen Krampftendenz, die entweder durch eine innere Eigenvergiftung (idiopathische Epilepsie) oder durch die oben zusammengestellten Außenschädigungen (elterlicher Alkoholismus u. dgl.) bedingt sei, so verzichtet eben eine solche nativistische Theorie auf jede weitere Aufklärung. Nimmt man an, daß irgend ein oder vielleicht verschiedene Umstände das Gehirn erst extra uterum schädigen und dadurch krampfbereit machen, und daß es dann wieder verschiedenartige Reize sind, auf die es mit Anfällen reagiert, so wird die Sachlage nicht viel klarer, ganz abgesehen davon, daß hierbei wohl die Reaktion gegenüber der Aktion zu stark in den Vordergrund geschoben wird. Stellt man die Kreislaufs- bzw. die Hirngefäßstörung an erste Stelle (*Förster*), so darf man nicht vergessen, daß zwar die Annahme, der Gefäßkrampf bewirke die Anfälle und schließlich auch die Demenz, logisch standhält, daß dabei aber natürlich die Frage offen bleibt, woher denn wiederum der periodische Gefäßkrampf komme. *Muskens*, der sich besonders eingehend mit der Theorie der Epilepsie beschäftigt hat, teilt das Gesamtbild in eine genuine (endokrine Vergiftungs-) und eine fokale (Hirnrinden-)Epilepsie. Im Widerspruch zu den meisten Autoren steht *Muskens*, wenn er bei der Vergiftungsepilepsie den konstitutionellen Krampffaktor leugnet und höchstens den konstitutionellen Vergiftungsfaktor zugibt. Die Krampfcentren dieser Vergiftung liegen nach *Muskens*' Meinung im Kopfmark und Pons. Klonische und tonische Krämpfe seien nur in der inneren Reizfrequenz verschieden.

Die Hirnrindenepilepsie ist nicht nur, wie man früher meinte, das Ergebnis einer Reizung der vorderen Centralwindung. Je nach Lage des Focus ergeben sich Sonderheiten des motorischen Ablaufs, die *Otfried Förster* genau studierte. Auch subcorticale Centren ergeben gereizt epileptische Anfälle und selbst von Tumoren des Marks können (selten) solche ausgelöst werden. Was dabei freilich direkte, was Fernwirkung ist, bleibt jeweils unsicher. An eine Theorie der Äquivalente wagt sich kaum jemand heran.

Die Rindenepilepsie ist als *Jackson*-Epilepsie schon seit langem bekannt. Sie beginnt in einer bestimmten Muskelgruppe und bleibt entweder auf diese beschränkt oder breitet sich von dort aus. Freilich beginnt auch der Anfall der idiopathischen Form recht häufig halbseitig durch Verziehen des Gesichtes oder Drehung des Kopfes. Aus diesem Symptom allein darf man noch nicht auf einen Jackson schließen. Wenn aber wirklich immer die gleiche Muskelkoordination zu krampfen beginnt (keine Einheit der Innervation, sondern eine corticale Gruppeneinheit), so liegt der Verdacht eines Herdes (Cyste, Gumma, herdförmige Meningitis, Tumor, Narbe) nahe. Manche Kranke können ihrem *Jackson*-Anfall anfangs oder während der ganzen Dauer zusehen. Auch ein sehr langwährender Krampf bestimmter motorischer Einheiten ist bekannt: Epilepsia continua Koshewnikoff. Die feinere Diagnostik des Herdes aus den Eigenheiten des Anfalls ist eine schwierige Angelegenheit, der nur wenige Fachleute gewachsen sind.

Entgegen manchen früheren Meinungen muß man heute festlegen:

Sowohl die symptomatische (cerebral-fokale Reizung und äußere Vergiftung) als auch die genuine Form (innere Vergiftung) ergeben alle Symptome und alle Verläufe. Der traumatische Epileptiker kann ebenso verblöden, wie der

idiopathische. Die gleichen Äquivalente kommen bei beiden Formen vor, lediglich die oben beschriebenen poriomanischen und dipsomanischen Deckformen scheinen bei der fokalcerebralen Form zu fehlen, und alle Äquivalente scheinen bei der symptomatischen Form seltener zu sein.

Jene Form der fokalcerebralen Epilepsie, die zurzeit praktisch noch die größte Bedeutung hat, ist die Rindenepilepsie, die durch Narben hervorgerufen wird. Zahlreiche Schädelverletzte, selbst solche, bei denen man anfangs nur eine extradurale Schädigung annahm, haben die schlimme Erfahrung machen müssen, daß sie organische Krampfanfälle bekamen, als sich schon alles zur Heilung zu wenden schien. 10—20 Jahre nach einer Rindenverletzung — auch wenn es sich nur intradural um eine Blutung handelte —, kann durch eine Narbenschrumpfung ein Reiz entstehen, der den Anfall herbeiführt. Und selbst wenn der Chirurg versuchen sollte, den Schaden zu beheben (wachsende oder periodisch verschieden gefüllte Cyste, Tumor), so setzt er ja wieder eine neue Narbe. Zwar wird durch den Eingriff oft ein geradezu bedrohlicher Zustand beseitigt, die Anfälle hören vollkommen auf, der Kranke ist überaus glücklich, aber nach Tag und Jahr ist die neue Narbe wieder so weit geschrumpft, daß sie spontan oder bei äußeren Anlässen (Blutandrang, Rausch) neue Krämpfe bedingt.

Man hat früher an das Bestehen einer Reflexepilepsie sicher geglaubt und war in der Annahme recht kritiklos, daß von den verschiedensten Körperstellen aus, insbesondere aber von der Nasenschleimhaut, ein mehr weniger jacksonähnlicher Typus dann ausgelöst werden könne, wenn dort ein irgendwie gearteter Reizzustand (Narbe, Entzündung, Polyp) bestehe. Man erkannte später die Unhaltbarkeit dieser Beziehung und war nahe daran, diese Reflexepilepsie ganz fallen zu lassen, bis neuere Beobachtungen doch gewisse seltene Fälle von Reflexepilepsie als möglich erscheinen ließen. So wurde vom Stumpf eines amputierten Armes durch mechanische oder thermische Reize ein klonischer Gesamtanfall ausgelöst, der ganz bestimmt nicht psychogen war. Man kann sich hierzu allenfalls die Meinung bilden, daß sehr starke periphere Reize des Nervensystems central eine Art Irradiation bis zum Krampfcentrum ergeben können (unwahrscheinlich), oder daß ein sehr schmerzhafter Außenreiz cerebral eine Alteration der Blutverteilung ergibt und dadurch indirekt den Krampfmechanismus auslöst.

Von den äußeren Vergiftungsepilepsien ist natürlich der Alkoholismus praktisch am wichtigsten. Daß er etwa in der Nachkommenschaft Epilepsie erzeugt, ist weder bewiesen noch auch nur wahrscheinlich. Aber beim Süchtigen selbst pflegt sich im reiferen Alter zuweilen eine Epilepsia tarda einzustellen, bei der man oft nicht recht weiß, ob die chronische Trunksucht als Hirnvergiftung direkt oder erst auf dem Umwege über eine Arteriosklerose die Anfälle bedingt. Denn eine gewisse Arteriosklerose findet sich meist bei alten Trinkern, wie ja auch ohne Trunksucht die Arteriosklerose gelegentlich epileptische Anfälle erzeugen kann (wohl auch ohne Blutungen). Ob auch die luische Infektion direkt organische Krämpfe erzeugen kann, erscheint mir nicht allzu wahrscheinlich. Zuweilen hört man die Behauptung, sehr bald nach dem Primäraffekt seien leichte psychische Insulte und epileptische Anfälle aufgetreten. Beweisende Fälle kenne ich nicht. Später kann die Neurolues natürlich durch verschiedenste Momente

Krämpfe bedingen: gummöse Konvexitätsmeningitis, ausgedehnt oder en plaques, Gummata, Gefäßerkrankungen, Blutungen. Gelegentlich führt ein apoplectiformer Insult eines Hirnluikers unter den Erscheinungen einer Epilepsia continua zum Tode, ohne daß die Sektion irgend einen makroskopisch abnormen Befund ergibt. Schließlich ist ja auch der paralytische Anfall vom epileptischen symptomatisch kaum abzugrenzen, und dieser paralytische Anfall (zuweilen mit Herderscheinungen) kommt keineswegs nur bei der *Lissauer*schen Form der Paralyse vor, sondern bei ganz durchschnittlichen Verläufen ohne sonstige fokale Anzeichen.

Man kann zugeben, daß die Symptome sowohl der idiopathischen oder scheinbar idiopathischen als auch der symptomatischen Epilepsie gut studiert sind. Besonders die neueren schönen Untersuchungen *Försters* und *Muskens'* haben mancherlei bisher unbeobachtete Zusammenhänge aufgedeckt. Aber durch die Erfahrung, die eingangs erwähnt wurde, daß sich zahlreiche anscheinend genuine Formen später als fokal-cortical herausstellen, also nicht eigentlich eingeboren degenerativ, sondern durch Geburtstrauma, frühe cerebrale Kinderlähmung und Kindheitsunfälle bedingt sind, haben natürlich alle jene allgemeinen Feststellungen über Heredität, Ausbruchszeiten, geographische Verbreitung u. s. w. ihren Wert fast vollkommen eingebüßt. Vielleicht lag der Grund dafür, daß sich jene Statistiken so weitgehend widersprachen, eben darin, daß causal ganz verschieden orientierte Fälle zu der „einheitlichen" Epilepsie zusammengefaßt wurden. Man kann nicht erwarten, daß man einheitliche Hereditätsbefunde bekommt, wenn man die Encephalitis infantum, den sehr langsam wachsenden Tumor u. s. w. mit einbezieht. Die angebliche Belastung der angeblich genuinen Epileptiker durch elterlichen Alkoholismus schwankt zwischen 4·6 (*Muskens*) und 40% (*Stuchlik*); diejenige durch elterliche Epilepsie zwischen 4·2 (*Redlich*) und 15·6 (*Gerlach*), durch verwandtschaftliche Epilepsie zwischen 10·1 (*Hermann Müller*) und 26·8 (*Jödicke*). Daß diese Zahlendifferenzen auf schlechter Methodik beruhen müssen, ist unbezweifelbar. Aber es wäre ebenso falsch, nun das Kind mit dem Bade auszuschütten und jegliche hereditäre Disposition zu leugnen. Wenn man auch den Wert der Degenerationszeichen nicht zu hoch anschlagen wird, so stimmt es doch nachdenklich, zu hören, daß

Anomalien der Kiefer
bei Normalen in 15·7%, bei Epileptikern in 39·3%, bei Idioten in 97%,
Anomalien der Gesichtshälften
bei Normalen in 9·9%, bei Epileptikern in 20·4%, bei Idioten in 35%,
Strabismus
bei Normalen in 1·0%, bei Epileptikern in 3·8%, bei Idioten in 5%,
Nystagmus
bei Normalen in 0·8%, bei Epileptikern in 3·8%, bei Idioten in 12%

vorkommen (*Ganter*). Auch die Beobachtung der stärkeren Verbreitung von Linkshändigkeit und Sprachfehlern in Epileptikerfamilien (*Steiner*) spricht im gleichen Sinne. Endlich kennt jeder Erfahrene einzelne Familien, bei denen man den allgemeinen Eindruck einer Degeneration hat (freilich unbeweisbar), und bei denen sich Alkoholismus, Epilepsie, epileptoide Psychopathie in mehreren Generationen offenbaren.

Auch die geographische Verbreitung der Epilepsie wird sich nicht aus den bisher vorliegenden Zahlen aufklären lassen: Gesamtschweiz 5‰ und Unterwalden 1·85‰ (*Ammann*). Erst künftige Untersuchungen, die sich aufs äußerste bemühen müssen, die wirklich genuine Form von der erworbenen zu sondern, können wahre Erkenntnisse erhoffen lassen.

Bei der Auflösung, der der Epilepsiebegriff unterliegt, interessieren heute besonders zwei sog. Grenzgebiete. Die Überzeugung, daß die sog. genuine Epilepsie, mag ihr Bereich auch stark eingeengt werden, doch einen Rest von idiopathischer Herkunft birgt, läßt den Blick nach anderen sog. Degenerationen, besser Anlageanomalien suchen, die „verwandt" erscheinen. Freilich gerät man in einige Verlegenheit, wenn man nach dem Wesen dieser „Verwandtschaft" gefragt wird. Meint man damit eine gleiche oder ähnliche Ursache, so muß man zugeben, daß man davon nichts weiß. Forscht man — in der Annahme einer hereditären Bestimmtheit[1] — nach einer Erbformel, so findet man nichts Präzises. So bleibt nichts übrig, als eine „Verwandtschaft" in der Form der Symptome zu suchen. Dabei stellt sich zweierlei heraus. Die nicht motorischen Äquivalente finden sich nicht selten bei Individuen, die weder große Anfälle, noch eine Charakterveränderung, geschweige denn eine Verblödung haben. Sie teilen aber mit den Epileptikern die frühpsychopathischen Zeichen der Enurese und des Pavors, die Verstimmungen, oft auch Ohnmachten, Schwindelzustände, Alkoholintoleranz, pathologische Räusche. Dazu kommt als zweites die endogene Entstehung dieser und anderer Symptome. In der Erkenntnis, daß es sich um anlagemäßige Anomalien ohne jedes Fortschreiten handelt, hat man sich gewöhnt, diese Persönlichkeiten als „epileptoide Psychopathen" zu bezeichnen. Man hat die Aufstellung eines solchen Begriffes deshalb getadelt, weil er zu unbestimmt sei und einer unklaren Diagnostik Vorschub gewähre. Dies trifft nur zu, wenn man diesen Begriff unscharf faßt. Definiert man die epileptoide Psychopathie als jene abnorme Anlage, die sich in endogenen Ausnahmezuständen epilepsieähnlicher Art ohne motorische Anfälle und natürlich ohne Verblödung zeige, so hebt man damit eine ziemlich gut umschriebene Gruppe zweckmäßig heraus.

Die endogenen Verstimmungen zeigen sich selten in depressiven, viel öfter in gereizt-gespannnten Gemütszuständen. Auf der Stufe des Jugendlichen (seltener bei den Mädchen) entladen sich diese Gefühle oft, wie schon oben erwähnt, in impulsivem Fortlaufen (Wandertrieb, Poriomanie, Fugue). Man darf damit nicht die Neigung der Pubertierenden zum Herumstreunen, noch auch das reaktive Fortlaufen unbeherrschter Asozialer, noch auch die Anlage zur unsteten Lebensführung (geborene Landstreicher) verwechseln. Der wesentliche Unterschied ist die endogene Periodizität. Bei den Erwachsenen drängt die Verstimmung häufig zum Alkoholgenuß (Sorgenbrecher). Aber an diesen Tagen (oder überhaupt) sind die Verstimmten intolerant: der Alkohol bringt keine Euphorie, er steigert die Gereiztheit, und es entsteht eine gewaltsame motorische Entladung (schwere Raufereien, Gewalttätigkeiten an Unbeteiligten u. s. w.), meist gefolgt von Amnesie: also ein pathologischer Rausch. Vielleicht gehört auch

[1] Daß diese Annahme eine heuristische Hypothese ist, wird vielfach übersehen. Viele sind allzu leicht geneigt, in einer Anlage immer eine ererbte Anlage zu sehen. Aber eine Anlage kann eine amphimiktische Neuheit, im Sinne der Variation oder der Mutation sein.

das Amoklaufen der Malaien und der Cafard der französischen Kolonialtruppen wenigstens zum Teil hierher. Eine endogene Verstimmung drängt auch gelegentlich zu einer Ausdrucksentladung im Sexuellen. Auch andere Gemütsspannungen finden ja eine normale Abfuhr im Sexualakt, so ist es kein Wunder, daß dies ebenso hier der Fall ist. Nur werden die Sexualhandlungen infolge der abnormen Grundstimmung leicht abwegig: es kommt zu schweren, brutalen Notzuchtsdelikten oder zu exhibitionistischen Befriedigungen. Wiederum eine andere eigenartige Abreaktion einer Verstimmung liegt beim Quartalsäufer vor. Die frühere Auffassung, daß die Dipsomanie stets ein Ausdruck, eine Form der genuinen Epilepsie sei, ließ sich bei weiter ausgedehnter Erfahrung nicht halten. Man ist heute geneigt, sie vorwiegend der epileptoiden Psychopathie zuzurechnen, weil das Hauptmerkmal dieser Variation vorliegt: die endogene Entstehung der Verstimmungen. Freilich hat auch diese dipsomanische Verstimmung wieder ihre Eigenarten: sie dauert meistens — gemessen an den sonstigen epileptoiden Verstimmungen — überraschend lange: einige Tage bis etwa 3 Wochen. Der Quartaltrinker findet aus ihr sozusagen nicht leicht wieder heraus. Dieser Verstimmung fehlt auch vielfach die motorische Komponente: dieser Trinker trinkt still, versunken, starr. Oft schüttet er alles in sich hinein, wessen er nur habhaft werden kann. In einem einzelnen Fall wußte er, daß ihm die Ehefrau schwere Schlafmittel ins Bier gab, um ihn der Anstalt im Schlaf zuzuführen. Und er trank dennoch. Eigenartig ist auch, daß mancher Dipsomane nur im Beginn seiner Störung (25. bis 35. Lebensjahr) periodisch trinkt, dann trinkt er allmählich öfter, auch reaktiv, und er verfällt dann schließlich in schweren chronischen Alkoholismus ohne zeitliche Schwankungen.

Vielleicht darf man es als einen Vorzug der heutigen wissenschaftlichen Auffassung dieser Anomalien ansehen, daß keine Theorie die Sachverhalte vergewaltigt. Vielmehr liegt die Sachlage so:

### I. Symptomatisch.

Es gibt idiopathische Epileptiker mit seltenen motorischen Anfällen und vielen psychischen Äquivalenten. Zuweilen läßt sich nur anamnestisch in früher Jugend ein oder der andere große Anfall feststellen, dann aber besteht bis zum Lebensende eine psychische Epilepsie. In anderen Fällen ist jeder motorische Anfall aber auch jede epileptische Charakterveränderung mit Sicherheit auszuschließen, und es finden sich lediglich leichte endogene periodische Störungen etwa in Form der Poriomanie, Dipsomanie, pathologischen Räusche, reizbaren Verstimmungen. Diese Personen, die in der Jugend meist an Pavor und verlängertem Bettnässen litten, sind oft an sich (dauernd) finster, reizbar, wenig gesellig, schwierig. Bei manchen derartigen Persönlichkeiten treten aber auch Charakterzüge hinzu, die man sich gewöhnt hat, im hysterischen Charakterbild zusammenzufassen. Es zeigen sich also abnorme reaktive neben endogenen Störungen. Schließlich ergibt die Erfahrung Psychopathen mit abnormer Reaktivität, die dennoch noch vereinzelte endogene Symptome haben. Nirgends also sind bestimmte Grenzen. Unsere Erfahrung ist jetzt groß und sorgsam genug, diese „Übergänge“ nicht als Ergebnis einer schlechten Methodik, sondern als reale Erscheinungen aufzufassen. Trotz dieser „Übergänge“, besser Mischformen,

vermeide man den Ausdruck der Hysteroepilepsie. Er ist wirklich eine Ausrede. Sondern man formuliere: A. ist ein echter Epileptiker mit hysterischen (reaktiven) Einzelsymptomen. B. ist ein psychischer Epileptiker mit seltensten motorischen Anfällen. C. ist ein reiner epileptoider Psychopath. D. ist ein Epileptoider mit vereinzelten psychogenen (hysterisch-reaktiven) Symptomen. E. ist ein hysterischer Charakter mit pathologischen Reaktionen und vereinzelten epileptoiden Symptomen. Bei einer derartigen Diagnosestellung ordnet man den einzelnen Fall sauber und korrekt ein.

## II. Erbbiologisch.

Es wäre erfreulich, könnte man die Tatsachen der Erfahrung so genau gruppieren, daß man festlegte: Rein epileptische Erbformel, Hybridformel aus idiopathischer Epilepsie und hysterischer Anlage u. s. w. Aber alle solche Forschungen ergaben bisher keine Ergebnisse. Es gibt Epileptiker, bei denen das Leiden vereinzelt auf der Stammtafel streut und dann ganz zu erlöschen scheint. Mir sind Familien bekannt, in denen in der ersten Generation 2 Epilepsien vorkommen, in der zweiten Generation sich noch eine Epilepsie, Alkoholismus und epileptoide Psychopathie finden, in der dritten Generation rohe Trinker, reizbare brutale Charaktere, aber keine Anfälle noch deutliche endogene Symptome mehr vorkommen. Und endlich kenne ich Familien, bei denen in mehreren Generationen epileptoide Artungen aber ohne Epilepsien erscheinen. Es hieße also den Tatsachen Gewalt antun, wenn man die epileptoide Psychopathie als eine Art abgeschwächter Epilepsie (als Vorstufe oder als langsame Regeneration) auffaßte

Bisher wurde jener sog. Verwandtschaften gedacht, die über das Tertium comparationis der psychischen Epilepsie laufen. Aber es gibt ferner noch interessante „Beziehungen“ der motorischen Anfälle zu anderen Störungen. Man kennt seit langer Zeit Jugendliche (sehr selten noch Männer im dritten Lebensjahrzehnt), die an „gehäuften kleinen Anfällen“ leiden (Pyknolepsie). Meist verlaufen diese äußerlich in Form von Absencen, obwohl das Bewußtsein erhalten bleibt, nur die Beherrschung der Motilität ist aufgehoben; seltener treten auch sehr leichte motorische Reizerscheinungen (z. B. im Facialisgebiet) hinzu. Manchmal bringt der Tag bis zu 30 Anfälle. Zu diesen Anfällen treten bei einzelnen Kranken allerlei klinische Kuriositäten hinzu: tetanische Symptome, Einnässen, selbst vorübergehende Pupillenstarre, Hinstürzen und endlich der sog. Lachschlag, d. h. ein anfallsartiges, schlaffes In-die-Knie-Sinken bei jedem Lachen. Es sind sicher Fälle bekannt, bei denen die pyknoleptischen Anfälle nach der Pubertät spurlos verschwinden; bei anderen Kranken treten an Stelle der allmählich seltener werdenden Absencen richtige motorische große Anfälle, also eine eigentliche Epilepsie ein. Es hat keinen Sinn, sich darüber zu streiten, ob die „gehäuften kleinen Anfälle“ zur Epilepsie „gehören“ oder nicht. In einigen Fällen „gehören“ sie eben in derjenigen Beziehung dazu, daß eine Epilepsie erscheint, in anderen Fällen bleibt diese endgültig aus. Genau das gleiche gilt für die Narkolepsie. Es gibt Anfälle unwiderstehlichen Schlafes (auch Hypnolepsie genannt), die den Kranken in allen Lebenslagen, im Stehen und Gehen,

auf einige Minuten bis zu vielen Stunden, plötzlich oder langsam befallen. Solche Narkoleptiker lassen dann Gegenstände fallen, prallen gegen Bäume, haben gelegentlich auch Sprachverlust, kommen unter einen Wagen u. dgl. Auch hier zeigen sich allerlei Kuriositäten, auch der Lachschlag.

Nach einer anderen Richtung liegt die sog. Affektepilepsie (psychasthenische Krämpfe). An verwahrlosten Jugendlichen beobachteten *Bratz, Oppenheim, Bonhoeffer, Volland, Stallmann* u. a. Krämpfe, die zwar äußerlich ganz wie epileptische erschienen, jedoch durch seelische Erregungen ausgelöst wurden. Das Fehlen hysterischer Stigmata und andere Erwägungen veranlaßten die Autoren zu der Annahme, es handle sich eben doch um eine Epilepsie, wenn auch um eine Form sui generis. Heute wird diese Meinung, wenn ich recht sehe, nicht mehr von vielen Autoren geteilt. Die Kriegserfahrung (Etappe!) lehrte viele Frontabgeneigte kennen, die keine eigentlichen hysterischen Körperzeichen, sehr wohl aber große motorische epilepsieähnliche Anfälle hysterisch hervorbrachten, so daß man die sog. Affektepilepsie als Epilepsie sicher streichen und den psychogenen Symptomen einreihen kann.

Ein zweites sog. Grenzgebiet der Epilepsie ist jenes gegen mancherlei organisch neurologische Erkrankungen. *Muskens* konnte bei Epileptikern in 37·4% myoklonische Erscheinungen zwischen den großen Anfällen aufzeigen. Dies legte naturgemäß den Gedanken nahe, die Epilepsie überhaupt als eine Art Myoklonie aufzufassen. Beim bromcamphervergifteten Tier können erst Berührungen, dann Geräusche myoklonische Zuckungen auslösen, dann entstehen (scheinbar) spontane, isolierte Zuckungen, dann Zuckungsserien, dann epileptische Anfälle. Mag nun die Analogie dieser Symptome mit den epileptischen Anfällen beim Menschen berechtigt sein oder nicht, jedenfalls gibt es Fälle, in denen sich die myoklonischen Zuckungen bei einem richtigen Epileptiker vorfinden. Man kann die epileptische Myoklonie in die partielle und die totale Form teilen. Erstere zeigt sich als *Jackson*-Äquivalent oder als sog. *Koshewnikoff*sche Spielart (Myoklonie épileptique partielle continue). Die totale epileptische Myoklonie wiederum kann in drei Unterarten aufgelöst werden: die intermittierende, die familiäre (*Unverricht*), die Nystagmusmyoklonie (*Moniz, Suchow, Trénel, Paynel, Lundborg, Recktenwald, Heilig* u. a.). Man wird die Kompliziertheit, ja Verwirrtheit der Gesichtspunkte bedauern müssen, die zu dieser Einteilung führt, aber man muß zugeben, daß es bisher noch keine bessere gibt. Es fehlt vorläufig noch der Generalnenner. Auch zur Tetanie steht die Epilepsie in einem ebenso unklaren Verhältnis. Da sich in den Fällen, in denen sich tetanische und epileptische Symptome mischen, auch myxödematöse, dysgenitale und andere endokrine Störungen hinzugesellen können, liegt die Meinung nahe, daß sich das gleiche Gift, welches diese Störungen hervorbringt (bzw. das Fehlen eines notwendigen Stoffes) am Centralnervensystem sowohl in tetanischer als epileptischer Weise äußert. Es wäre also in anderen Worten eine Vergiftungsepilepsie mit tetanischen Symptomen. Diese Hypothese wird durch Betrachtungen an Secalevergifteten gestützt, die ebenfalls beide Symptome zeigten (*A. Fuchs*).

Die Beziehungen der Epilepsie zur Migräne sind durch die jetzt wieder mehr beachteten Gefäßstörungen des Gehirns und der Meningen während des epileptischen Anfalls etwas klarer geworden, wenn schon sie noch nicht durch-

sichtig sind. Daß beide Erkrankungen auf Gefäßkrämpfen beruhen, wird heute allgemein angenommen. Es bleibt nur schwierig zu begreifen, warum die unbekannte Schädigung im einen Falle zu Migräne, im anderen zu Epilepsie, im dritten zu einer Kombination beider und im vierten zu einem zeitlichen Nacheinander bei dem gleichen Kranken führt. Ausführlichere neuere Forschungen ergeben das Vorkommen von Epilepsie bei 12% (*Martha Ulrich*) und 7·2% (*Flatau*) der Migränekranken. Es ist natürlich billig anzunehmen, daß bei der Epilepsie die Gefäße der Hirnsubstanz selbst krampfen, während bei der Migräne nur die Hirnhäute beteiligt sind. Jedenfalls schwebt eine solche These noch ganz im Ungewissen.

Trotzdem die Kinderheilkunde die Symptomatologie und Ätiologie der Kinderkrämpfe sorgsam bearbeitet hat, bleiben doch noch zahlreiche Fälle übrig, bei denen die Abgrenzung von der Epilepsie schwer fällt. Daß die Spasmophilie nichts mit der Epilepsie zu tun hat, ist wohl allgemein anerkannt. Es finden sich aber Fälle, bei denen der respiratorische Affektkrampf (apnoisches Wegbleiben) symptomatisch stark an epileptische Anfälle erinnert. Dies wäre also eine Ähnlichkeit mit den obengenannten affektepileptischen Anfällen: keine Epilepsie, aber symptomatisch schwer davon zu sondern. Daß die oben erwähnten sog. „Beziehungen" von Epilepsie zur Tetanie natürlich besonders im Kindesalter wichtig werden können, ist selbstverständlich.

Die bisherigen Ausführungen bergen schon die Stellung, die die heutige Wissenschaft in Begutachtungsfragen einnimmt.

Im entschädigungspflichtigen Sinne können „Schuld" an der Epilepsie sein: Alle Vergiftungen, alle Schädeltraumata (die spitzen wie die stumpfen). Also auch nach Hirnerschütterungen wird man den Zusammenhang zwischen Trauma und Epilepsie nicht leugnen können, sofern man sich nur vergewissert hat, daß bestimmt keine Anfälle (auch keine Äquivalente) vor dem Unfall vorhanden waren. Eine Gewißheit darüber zu erlangen, ist oft sehr schwer. Auch das stumpfe Trauma kann eine Blutung setzen (ohne nachweisbaren Schädelbruch, ohne Herderscheinungen), die später (Narbenschrumpfung) eine Epilepsie bewirkt. Bei der oben angedeuteten Skepsis, die man der Reflexepilepsie gegenüber wahren muß, wird man dagegen die Erzeugung epileptischer Leiden durch einen nichtkraniellen Unfall für äußerst unwahrscheinlich halten. Auch wenn zwischen Schädelunfall und Ausbruch epileptischer Anfälle viele Jahre vergangen sind, wird man den Zusammenhang nicht leugnen dürfen (Hirnschußerfahrungen). Unwahrscheinlich bleibt diese kausale Beziehung zwischen einmaliger Vergiftung und chronischer, vielleicht sogar progredienter Epilepsie. Wenn eine Knollenblätterpilz-, Ptomain-, Ergotinvergiftung u. s. w. epileptische Anfälle herbeiführt, so wird man nicht annehmen können, daß dadurch (abgesehen von der Dauer der Vergiftung selbst und vielleicht Wochen dauernden Nachwehen) eine wirkliche epileptische Erkrankung „erzeugt" worden ist.

Kein sog. psychisches Trauma wird als Ursache einer Epilepsie gelten dürfen. Dagegen ist die Frage heftiger umstritten, ob eine solche seelische Erregung eine latente Epilepsie auslösen kann. Erinnert sei an Fälle wie den folgenden: ein 16jähriges Bauernmädchen, das in der Kindheit an verlängertem Bettnässen litt und ambidextra ist, bekommt einen heftigen Schrecken dadurch,

daß eine Rotte betrunkener Burschen nachts in ihr Haus eindringt, lärmt und ihre Kammertüre einzuschlagen versucht. Gegen Morgen der gleichen Nacht bricht der erste motorische große Anfall aus. Seitdem hörten die etwa alle 6—8 Wochen einsetzenden Anfälle nie wieder auf. Man wird auch in diesen Fällen nicht annehmen können, daß der Schrecken das epileptische Leiden erzeugt hat. Aber es wäre bei so engem zeitlichem Zusammenhang wiederum doktrinär, jeden Zusammenhang des Schreckens mit dem Ausbruch des ersten Anfalls leugnen zu wollen. Man wird wohl der Sachlage am besten gerecht, wenn man annimmt, daß das Mädchen die epileptische Anlage (angedeutet durch das verlängerte Bettnässen und die halbe Linkshändigkeit) in sich trug, daß es sich in den Pubertätsjahren befand, in denen eine idiopathische Epilepsie sowieso häufiger zuerst erscheint, und daß dann die Blutverteilungsschwankungen, die mit dem heftigen Schrecken verknüpft waren, das krampfbereite Hirn zum ersten Anfall veranlaßten. Man pflegt also in solchen — an sich nicht häufigen — Fällen die Auslösung zu bejahen, die Verursachung zu verneinen. Soweit geht die ärztliche Feststellung. Wie sich darüber hinaus der Begriffsschematismus des Juristen mit einem solchen Sachverhalt (hinsichtlich der Entschädigung) abfindet, ist nicht mehr Sache ärztlicher Begutachtung.

Alles eben Erwähnte gilt auch für den Zusammenhang von Krieg und Epilepsie. Man wird nur dann eine Erzeugung der Epilepsie durch den Krieg annehmen können, wenn ein nachweislicher Schädelunfall oder ein Schädelschuß vorlag, nicht aber eine sog. (fast von allen Neurotikern behauptete) Erschüttung. Alle sonstigen Unbilden des Krieges — Erschöpfungen, Ängste, Hunger, Schrecken, Schlaflosigkeit — werden als Ursache eines epileptischen Leidens mit Sicherheit abgelehnt werden können. Darin stimmen heute fast alle Sachverständigen überein. Bei der umfangreichen Begutachtung der möglichen Kriegsschäden durch die Heidelberger psychiatrisch-neurologische Klinik wurde eine größere Zahl von Fällen geprüft, bei der die angeblich Geschädigten zwar die ersten Anfälle für die Kriegszeit behaupteten, bei denen eine genaue Anamnese aber den ersten Ausbruch des organischen Leidens vor dem Kriege sicherstellte. In der großen Mehrzahl handelte es sich aber sicher nicht um epileptische, sondern um psychogene (ja im engeren Sinne hysterische) Anfälle, und damit entfiel der Schadenersatzanspruch. Nur bei sehr wenigen Kranken lagen Sachverhalte vor, wie sie oben an der Hand des Beispiels des 16jährigen Mädchens skizziert worden sind.

Die Invalidität eines Epileptikers kann nur in jenen schweren Fällen epileptischer Verblödung bejaht werden, in denen das Leiden aller sorgsamen Therapie trotzte. In den meisten Fällen wird eine stetige medikamentöse Beeinflussung das Leiden auf viele Jahre so dämpfen, daß der Kranke imstande bleibt, auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt ein Drittel des Lohnes eines sozial gleichgestellten Arbeiters zu verdienen.

Die Behandlung der Epilepsie ist noch immer auf die beiden Mittel Brom und Luminal gegründet. Welches den Vorzug verdient, läßt sich allgemein nicht entscheiden. Der behandelnde Arzt muß sich zu strengster individueller Wahl und Dosierung bequemen. Es handelt sich in allen Fällen darum, durch systematisches Ausprobieren jenes Minimum des Medikamentes heraus-

zufinden, bei dessen dauernder Darreichung die Anfälle gerade noch wegbleiben. Mag man sich zu der Theorie, ob die Anfälle selbst den Kranken schädigen, oder ob sie nur Symptome des organischen Leidens sind, stellen wie man will: auf alle Fälle ist es Aufgabe des Arztes, die Anfälle, die ja auch äußerlich eine Gefährdung des Kranken bedeuten, wegzubringen. In einem Falle wird man dazu einer Dauergabe von täglich 2—3 *g* Brom bedürfen, im anderen Falle wird man sogar mit 2—3 Luminaletten täglich auskommen. Im dritten Falle werden hohe Bromgaben wenig, und kleine Luminaldarreichungen (0·1) sehr viel bewirken, und umgekehrt. Es sind einzelne Fälle bekannt, in denen eine fortgesetzte Luminalbehandlung in der Anstalt den Kranken gleichsam in einen dauernden epileptischen Ausnahmezustand immer mehr hineinsteigerte, während das (langsame) Aussetzen des Mittels Besserung brachte. Auch über die angebliche Eigentümlichkeit des Luminals, zwar die großen Anfälle wegzubringen, dafür aber langdauernde seelische Ausnahmezustände zu erzeugen, lauten die Angaben der Autoren sehr widersprechend. In manchen einzelnen Fällen, aber nur in Einzelfällen mag dies zutreffen. Daß man bei einer Brombehandlung die Kochsalzzufuhr einzuschränken bemüht ist, erscheint heute schon fast selbstverständlich, wird aber in den Kreisen des vierten Standes vielfach durch Indolenz der Angehörigen vereitelt. In gepflegterem Milieu wird das Sedobrol (Maggiwürze ohne Kochsalz mit Brom) seine Verwendung behalten. Auch bei der gewöhnlichen altmodischen Darreichung des Bromnatriums in wässeriger Lösung wird man auf möglichste Einschränkung des Chlors bedacht sein müssen. Ähnlich wie der Kochsalzmangel haben sich manche Erfahrungsmittel der alten Ärzte durchaus als wirksam bewährt. So wirkt in manchen Fällen eine Anwendung milder Hydrotherapie durchaus günstig, und eine im Monat etwa zweimal durchgeführte kräftige Abführung ist beinahe in allen Fällen zu empfehlen. Auch die Bevorzugung vegetarischer Nahrung (keine strenge Pflanzenkost) erscheint günstig. Daß Alkohol ganz zu meiden ist, ist selbstverständlich; meist läßt sich bei Epileptikern die Abstinenz auch ziemlich leicht durchführen; die Kranken wissen selbst, daß ihnen geistige Getränke nicht guttun. In bedrohlichen Fällen eines status epilepticus (auch bei symptomatischer Epilepsie) bewirkt ein kräftiger Aderlaß oft erfreulichste Besserung. Hierzu kommt dann ein hoher Einlauf und später eine Darreichung von 2—3 *g* Chloral per clysma.

Geheimmittel können durchaus vermieden werden. Jene Fälle, in denen selbst eine sorgsam durchgeführte, individuell ausprobierte Behandlung nichts erreicht, sind sehr selten. Auch dann verzweifle man nicht, durch geduldige Ausprobierung doch noch ein wirksames Mittel zu finden[1].

Die chirurgische Behandlung der Herdepilepsie ist natürlich Sache des chirurgischen Facharztes. Freilich kennen sich nicht viele Chirurgen in der Topographie des Gehirns genau aus. Es wird nichts übrig bleiben, als vor der Operation noch einen Neurologen zu genauester Lokalisationsdiagnose zu Rate zu ziehen. In allen Fällen, in denen von vornherein eine *Jackson*-Epilepsie besteht, oder eine bisher genuin erscheinende Epilepsie Herderscheinungen zeitigt,

[1] In solchen schwierigen Fällen probiere man die ganze Reihe der möglichen Mittel durch. Siehe die größere Epilepsiearbeit des Verfassers im Zbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, 1923, Bd. 34, S. 62—71.

muß operiert werden, wenn die übliche Medikation von Brom, Luminal u. dgl. versagt. Aber in allen diesen Fällen stelle man die Prognose nicht allzu günstig für die fernere Zukunft, wenn auch der direkte Erfolg des Eingriffes oft frappiert. Handelt es sich aber um einen alten Hirnherdfall, etwa einen Schuß, und ergibt die Durchleuchtung keine Fremdkörper noch Knochensplitter mehr, so finde man sich lieber mit symptomatischer Therapie ab, sofern man keinen Anlaß hat, einen Hirnabsceß zu vermuten. Vor allem aber, wenn etwa der Schädel schon einmal therapeutisch geöffnet worden ist und eine Narbe exzidiert wurde, dürfte bei abermaliger Verschlimmerung eine neue Operation nur ein sehr kurzfristiges Ergebnis haben.

Daß man möglichst wenig Epileptiker der Anstaltspflege zuführen, sondern sie mit allen Kräften in Freiheit und bei der Arbeit halten soll — was mit geeigneter Therapie meist möglich ist — erscheint heute fast selbstverständlich.

Die Literatur der Epilepsie ist ungemein groß, doch behandeln die meisten Autoren nur Teilprobleme. Eine zusammenfassende gründliche Übersicht fehlt, das Werk *Otto Binswangers* ist veraltet. Die größten Verdienste um die Epilepsieforschung hatten in letzter Zeit *Ammann, Bolten, Bonhoeffer, H. Claude, O. Foerster, Hauptmann, Joedicke, Kümmell, Munson, Muskens, Redlich, Spielmeyer, Steiner, Stier, Stuchlik, Ulrich.* Eine größere Literaturübersicht gibt *Gruhle* im Zentralblatt für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 1923, Bd. 34, und demnächst in Bumkes Handbuch der Psychiatrie.

# Die Masern.

Von Priv.-Doz. Dr. **de Rudder,** Oberarzt der Univ.-Kinderklinik Würzburg.

Mit 10 Abbildungen im Text und einer schwarzen Tafel.

Inhaltsübersicht.

Seite
Klinik der Masern . . . . . 135
Klinik des akuten Stadiums . . . . . 135
Differentialdiagnose morbilliformer Exantheme . . . . . 139
Abwandlungen des durchschnittlichen Verlaufes . . . . . 143
Komplikationen und Nachkrankheiten . . . . . 146
Klinik des Stadiums „postmorbillöser Anergie“ . . . . . 149
Das „zweite Kranksein“ . . . . . 150
Ätiologie, Übertragung und Pathogenese der Masern . . . . . 155
Immunbiologie der Masern . . . . . 159
Epidemiologie und Soziologie der Masern . . . . . 162
Bekämpfung und Seuchenhygiene der Masern . . . . . 170
Individualprophylaxe . . . . . 170
Allgemeinprophylaxe . . . . . 176
Prognose und Therapie der Masern . . . . . 176

Die Masern (morbilli, französ. rougeole, engl. measles, ital. rosolio) werden als umschriebene seuchenhafte Krankheit erst seit *Seydenham* (XVII. Jahrhundert) von anderen ähnlichen Seuchen unterschieden.

Nachdem über den Masernerreger bis heute eine endgültige Einigung nicht erzielt ist, mag es berechtigt erscheinen, in einer Abhandlung über Masern zunächst ihre Klinik voranzustellen, von der alle weitere Forschung ihren Ausgang nahm. Dies umsomehr, als die Masern zweifellos trotz strittiger Erregernatur eine der beststudierten Infektionskrankheiten sind. Sie verdanken das wohl einmal ihrer allgemeinen Verbreitung, dann aber sicher auch ihrer auffallenden inneren Gesetzmäßigkeit, die uns noch im einzelnen zu beschäftigen haben wird. So lag trotz der Unbekanntheit des Erregers bereits um die Mitte des vorigen Jahrhunderts, vor allem durch die eingehenden Studien von *Panum* an der Faröer Epidemie von 1846, ein in allen wesentlichen Zügen umrissenes Bild der Krankheit vor, das in der Folge nur mehr im einzelnen auszufüllen und zu vervollkommnen war.

## Klinik der Masern.

### Klinik des akuten Masernstadiums.

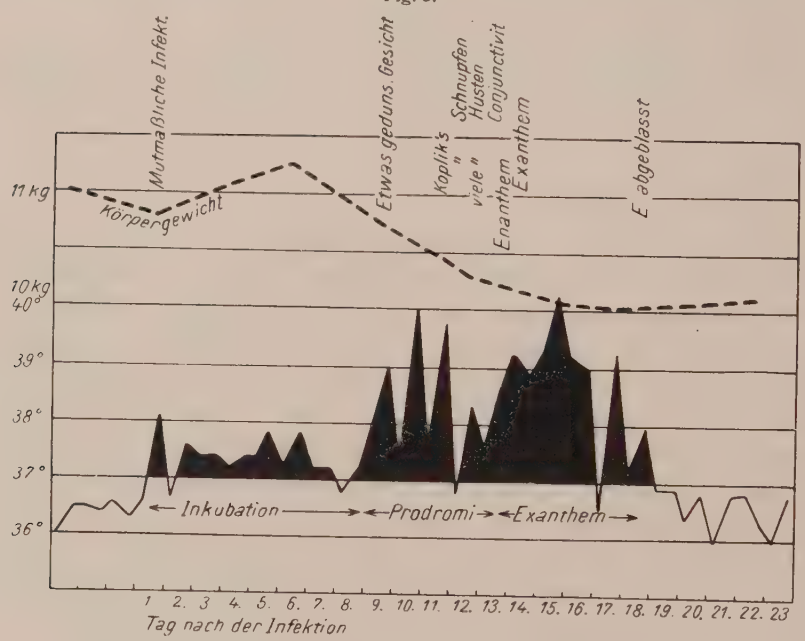
Die Inkubationszeit, d. h. die Zeit von der Ansteckung bis zum Einsetzen der ersten Krankheitssymptome beträgt mit erstaunlicher Regelmäßigkeit 9 (± 1) Tage. Während dieser Zeit fehlen Krankheitserscheinungen vollkommen

oder sie sind doch so minimal und uncharakteristisch, daß sie kaum beachtet werden. Bei Fällen, die im Krankenhaus von Anfang an verfolgt sind, sieht man höchstens leicht subfebrile Temperaturen.

Die in Fig. 5 wiedergegebene Kurve eines selbst beobachteten Masernfalles mit gutem Durchschnittsverlauf zeigt das sehr deutlich. Auch der Fall in Fig. 7 zeigt diese Erscheinung. Im übrigen sind die Kinder während der Inkubation noch völlig munter, nehmen weiter an Gewicht zu.

Mit dem 10. (± 1) Tag nach der Ansteckung setzt dann unter im Laufe eines Tages erfolgendem Temperaturanstieg das Prodromalstadium ein. Es beginnt mit allgemeinen katarrhalischen Erscheinungen der verschiedensten Schleimhäute. Die Kinder zeigen leicht gedunsene Augenlider mit Rötung der Bindehäute, leichter Lichtscheu und Tränen der Augen. Die Naseneingänge sind leicht verschwollen, es besteht ein schleimig-eitriger Schnupfen, die Kinder beginnen zu husten, man findet eine leichte Laryngitis, Tracheitis und Bronchitis. Das ganze Bild ist vielfach nur das eines uncharakteristischen Erkältungskatarrhs, auch die genaueste Untersuchung liefert nichts für Masern sicher Verwertbares.

Fig. 5.




Kurve eines durchschnittlichen Masernfalles. (Univ.-Kinderklinik, Würzburg.)

Der 3. Krankheitstag bringt dann in der Regel die ersten für Masern pathognomonischen Zeichen, die *Koplik*schen Flecke.

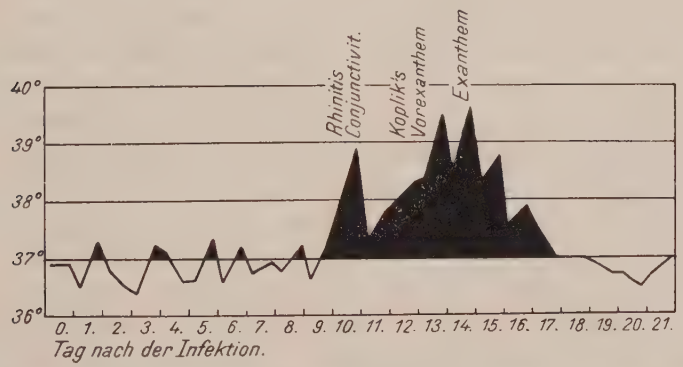
*Kopliks* Verdienst war es, auf ihr regelmäßiges Vorkommen und ihre diagnostische Bedeutung im Frühstadium der Masern nachdrücklich hingewiesen zu haben (1896). Beschrieben wurden die Flecke schon viel früher, so von *Gerhardt* 1877, dem Schweden *Flindt* 1879, von *Reubold*.

Das Charakteristische an den *Koplik*schen Flecken ist eine kleine, weißliche, nicht abwischbare, kalkspritzerartige Erhebung auf der Mundschleim-

haut, wobei dieses Spritzfleckchen von einem roten Hof umgeben ist. Das letztere gehört unbedingt zum Wesen der Kopliks als kleine umschriebene Entzündungsherde, die aus verfetteten Mundhöhlenepithelien und Zelldetritus bestehen. Gute Abbildungen sind kaum zu geben, meist erscheinen die Flecke darauf viel zu massiv. Am besten sieht man sie in praxi bei der Mundinspektion unter schräg auffallendem Licht. Ihre Zahl wechselt von wenigen einzelnen Stippchen bis zu Hunderten, welche die ganze Schleimhaut der Wangen, eventuell sogar der Lippen überziehen. Man hat geglaubt, sie kämen nur bei Anwesenheit von Zähnen vor. Das trifft sicher nicht zu. Man findet sie auch bei Säuglingen vor der Zahnung, ja sie sind auch in der Schleimhaut der Nasenhöhle und der Vulva beobachtet worden. Um die Zeit des Auftretens der *Koplik*schen Flecke haben *Jürgensen* und *v. Pirquet* auch ein flüchtiges „Vorexanthem" beobachtet, in Gestalt unscharfer livider Flecke im Gesicht; auch ein vorübergehender scharlachähnlicher Rash über den ganzen Körper scheint ähnlich wie bei vielen Infektionskrankheiten vorzukommen (*Comby, Hutinel*).

Für das Vorkommen eines Vorexanthems und zugleich als weiterer Beleg für einen durchschnittlichen Masernverlauf folgendes Beispiel (Fig. 6):

Fig. 6.




Kurve eines durchschnittlichen Masernfalles mit Auftreten eines Vorexanthems. (Univ.-Kinderklinik, Würzburg.)

Willi K., 5 Jahre alt (Inf.-Nr. 164/27), in der späten Scharlachrekonvaleszenz mit Masern infiziert. Inkubationszeit ohne jede Besonderheit. Des weiteren im Krankenblatt folgende Einträge: 10. Tag. Unter Temperaturanstieg Rhinitis und Conjunctivitis. 12. Tag. Auffallend mit großen roten Flecken bedecktes, aufgedunsenes Gesicht; an der Wangenschleimhaut die *Koplik*schen Spritzflecken zu sehen. 13. Tag. Heute Temperaturanstieg, *Koplik*sche Flecke sehr gut sichtbar, Masernexanthem noch nicht zu sehen. 14. Tag. Großfleckiges, deutliches Masernexanthem aufgetreten, jedoch noch sehr vereinzelt. 16. Tag. Dichtes, teilweise stark konfluierendes Masernexanthem über den ganzen Körper ausgebreitet. 17. Tag. Exanthem heute schwächer, gutes Allgemeinbefinden. 20. Tag. Exanthem nur mehr ganz schwach sichtbar.

Um diese Zeit zeigt das Prodromalfieber meist einen leichten Rückgang, ja selbst einen Abfall bis zur Norm, so daß man — sofern die Kopliks nicht beobachtet sind — schon mit dem baldigen Ende einer „harmlosen Erkältung" rechnet.

Da setzt um den 4. (manchmal auch 5.) Krankheitstag unter erneutem Fieberanstieg das Exanthem ein und klärt damit die Situation endgültig.

Es beginnt einige bis 12 Stunden vor seinem Sichtbarwerden auf der Haut bereits in der Mundhöhle und heißt hier Enanthem. Vor allem ist die Schleimhaut über dem harten Gaumen und am Gaumensegel, manchmal auch jene der Wangen von hellroten, teils einzelnstehenden etwa linsengroßen, teils konfluierenden Enanthemflecken bedeckt. Auch in den tiefer gelegenen Schleimhäuten, im Larynx und Oesophagus, in der Trachea ist dieses Enanthem beobachtet.

Bald darauf beginnen dann vor allem im Nacken, hinter den Ohren, auf den oberen Partien des Rückens kleine hellrote, meist leicht erhabene Fleckchen aufzuschießen. Zuweilen sind es auch stark erhabene follikuläre Knötchen, die indes immer isoliert stehen und selten, wie etwa beim Scharlach, sämtliche Hautfollikel einer Gegend betreffen. Die Fleckchen nehmen an Umfang zu, zwischen ihnen fahren neue auf und allmählich beginnen sie da und dort zusammenzufließen, kleine Hautinseln freilassend. Alle Flecke zeigen eine ganz leichte beetartige Erhabenheit über das Hautniveau. Inzwischen hat das gleiche im Gesicht, auf dem Oberteil des Rumpfes, an den Oberarmen begonnen; es folgt die Bauchhaut, die Oberschenkel, als letztes werden in der Regel die distalen Teile der Extremitäten befallen, was differentialdiagnostisch nicht unwichtig ist. *v. Pirquet,* dem wir sehr genaue Studien über den Ablauf des Masernexanthems verdanken, konnte feststellen, daß eine Hautpartie im allgemeinen um so früher befallen wird, je stärker sie durchblutet und je näher sie einer direkten arteriellen Versorgung vom Herzen her liegt. Dementsprechend beschleunigt auch ein heißes Bad das Auftreten des Exanthems ganz bedeutend.

Am nächsten Tag etwa hat das Zusammenfließen des Exanthems, vor allem auf den bei Bettruhe warm gehaltenen Teilen des Rückens, Gesäßes und der Oberarmrückseiten hohe Grade erreicht. Diese Teile erscheinen von einer intensiven allgemeinen Röte befallen, die sich an den Grenzen zackig gegen weniger und noch fleckig betroffene Gebiete absetzt. Das Exanthem ist — sofern es nicht hämorrhagisch wird (vgl. später) — beim Spannen einer Hautpartie oder auf Druck zum völligen Verschwinden zu bringen.

Von Interesse ist, daß das Auffahren des Exanthems um gleichzeitige oder kurz vorhergegangene Hautläsionen stets sehr früh erfolgt. Um *Pirquet*-Bohrungen kann auf diese Weise eine vorgetäuschte Reaktion entstehen; um Impetigostellen, Urticariaquaddeln, Flecke von Erythema multiforme kann das Exanthem an den Extremitäten schon vor seinem Erscheinen am Stamm auftreten.

Die katarrhalischen Erscheinungen des Prodromalstadiums reichen noch etwas in die Zeit des floriden Exanthems herein, können manchmal sogar an Intensität noch etwas zunehmen; Kopliks sind in der Regel nur mehr in den frühen Stadien des Exanthems nachweisbar.

Das Abblassen setzt nach 24—48 Stunden unter Zurücklassen einer ganz leichten Pigmentation in derselben Reihenfolge ein, wie das Exanthem aufgetreten war, so daß nach etwa 4—5 Tagen der gesamte Ausschlag unter gleichzeitigem kritischen oder kurzem lytischen Fieberabfall bis auf geringe Reste verschwunden ist und das akute Masernstadium damit sein Ende gefunden hat.

Die folgende kleienförmige Abschuppung der Haut ist geringfügig, erreicht niemals auch nur entfernt jene Grade wie beim Scharlach, wo sich die Haut in großen Fetzen ablöst.

Ganz besonders charakteristisch und damit diagnostisch wertvoll sind die im Laufe der Masern sich abspielenden Veränderungen des weißen Blutbildes, die schon gut für die Frühdiagnose der Krankheit verwertbar sind. Nach *Hecker* findet man:

1. Leukopenie bis zu wenigen Tausend weißen Zellen im Kubikmillimeter, welche im Mittel $4^1/_2$ Tage vor dem Exanthem bereits einsetzt.

2. „Umkehrung des weißen Blutbildes", indem die Lymphocyten in stärkerem Maße als die granulierten Zellen schwinden. Bei jungen Kindern, die ja eine physiologische Lymphocytose aufweisen, kommt es zu einer „völligen Umkehrung" des Bildes, indem die neutrophilen Zellen überwiegen.

3. Zunehmende, ca. 4 Tage vor dem Exanthem einsetzende Linksverschiebung bis in die Jugendlichen, bei Kleinkindern zuweilen bis in die Myelocyten.

4. Abnahme der Eosinophilen im Prodromalstadium bis zu Aneosinophilie während des floriden Exanthems.

Fast stets findet sich ferner auf der Höhe der Krankheit positive Diazoreaktion im Harn. Leichte febrile Albuminurien sind häufig.

Weitere Organsysteme sind im Verlaufe typischer Masern nur selten nachweisbar betroffen. Zuweilen kommt es zu Lymphdrüsenschwellungen, die auch schmerzhaft werden können. Eine Milzvergrößerung findet sich, abgesehen von den noch zu erörternden schweren Verlaufsformen, fast nie. Nicht ganz selten sind diarrhoische Stühle. Zuweilen kommen sie schon im Prodromalstadium vor, zuweilen erfolgen sie auf der Höhe des Exanthems oder im Stadium des Abblassens und sind dann meist von ganz kurzer Dauer. Beobachtungen dieser Art sind aber sämtlich noch in den Rahmen eines normalen Ablaufs der Masern einzubegreifen und noch keineswegs als Komplikationen zu werten.

### Differentialdiagnose morbilliformer Exantheme.

In Fällen, in denen die Ansteckungsquelle unbekannt ist, in denen man also nicht sozusagen auf den Ausbruch der Masern wartet, wird sich die Diagnose „Masern", vor allem auf die Symptomentrias: katarrhalische Prodromalerscheinungen, Kopliks und Enanthem der Mundhöhle, typisches Exanthem gründen. Was sonst noch diagnostisch herangezogen werden kann — Anamnese, Blutbild, Diazzoreaktion — wird in Zweifelsfällen zur Sicherung der Diagnose beitragen.

Die Diagnose wird also in typischen Fällen nicht schwer sein, vor allem dann, wenn der Arzt zu beginnendem Exanthem gerufen wird, wo die katarrhalischen Erscheinungen und die *Koplik*schen Flecke noch ausgebildet sind. Für die Diagnose „Masern" muß man sich aber stets gegen-

wärtig halten, daß das Exanthem niemals das allein Entscheidende ist, daß zum Exanthem immer der Nachweis anderer Symptome hinzuzutreten hat. Zwar gilt das Exanthem als etwas für Masern außerordentlich Charakteristisches, es wurde auch erwähnt, daß das Masernexanthem in einem hohen Prozentsatz der Fälle in sehr typischer Weise abläuft. Doch kommen kleine Abwandlungen und Varietäten des Masernexanthems vor; es gibt dann aber auch eine Reihe anderer Krankheiten, deren Erscheinungen auf der Haut dem typischen, vor allem aber einem etwas atypischen Masernexanthem täuschend ähnlich sehen. Diese Umstände veranlassen allein schon differentialdiagnostische Erwägungen; es sind letzten Endes alle mit morbilliformen Exanthemen einhergehenden Krankheiten, die unter Umständen in Betracht zu ziehen sind. Die „Wahrscheinlichkeit" jeder dieser einzelnen Krankheiten wird nach Ort und Zeit eine sehr verschiedene sein, wie die folgende Reihe von Krankheiten ohne weiteres dartut.

**Scharlach** wird relativ selten in differentialdiagnostischen Wettbewerb mit Masern treten. Der akute Beginn mit kritischem Fieberanstieg und Erbrechen spricht für Scharlach. Am ehesten kann noch ein sehr stark konfluiertes Masernexanthem oder ein sehr stark follikulär beginnendes Masernexanthem zur Verwechslung Anlaß geben. Doch fehlt dem Masernexanthem, soweit es nicht follikulär beginnt, die für Scharlach charakteristische Follikelschwellung der Haut, wodurch das letztere den sprüsseligen Charakter erhält. Das Scharlachexanthem läßt ferner das Kinn-Mund-Dreieck frei. Der Farbton desselben ist mehr himbeer-carminrot bis purpurrot, der des Masernexanthems hochrot bis ziegelrot, später bräunlich. Scharlachexanthem gibt mit Scharlachserum oder Scharlachrekonvaleszentenserum das Auslöschphänomen. Auch das Blutbild ist zur Unterscheidung gut verwendbar; Masern: Leukopenie, Aneosinophilie. Scharlach: Leukocytose, Eosinophilie.

**Röteln** (Rubeola). Ihr Exanthem ist im allgemeinen kleinfleckiger, die einzelnen Efflorescenzen konfluieren meist nicht oder doch viel weniger, es fehlen stärkere katarrhalische Erscheinungen und Kopliks, dagegen findet sich Schwellung der Cervical- und Nackendrüsen, sowie der Drüsen über dem Warzenfortsatz. Meist besteht nur leichtes Krankheitsgefühl und mäßiges Fieber. Das Blutbild ist wegen der bei Röteln ebenfalls bestehenden Leukopenie differentialdiagnostisch gegenüber Masern schwerer zu verwerten. Der Schwund der Eosinophilen ist nicht so vollständig wie bei Masern, insbesondere finden sich bei Röteln aber Plasmazellen in wenigen bis zu 30%. Der letztere Befund ist sehr charakteristisch. Manchmal ist das Rötelexanthem ausgesprochen morbilliform, konfluierend; es gleicht dann dem Masernexanthem so völlig, daß man vor der Unmöglichkeit einer Differentialdiagnose auf Grund des Exanthems steht, besonders wenn man den Fall zu einer Zeit zu Gesicht bekommt, wo die für Masern charakteristischen *Koplik*schen Flecke nicht mehr zu erwarten sind. Derartige Fehldiagnosen kommen zweifellos zuweilen vor und sind kaum vermeidbar. Eine sichere Differentialdiagnose kann aber sehr wichtig sein.

Ein recht lehrreicher Fall mag das erläutern:

Pflegeschülerin Pr. Sch. erkrankt eines Tages plötzlich an einem akuten Exanthem. Da sie die letzten Tage auf der Tuberkulosekleinkinderstation pflegte, ist eine möglichst rasche diagnostische Entscheidung nötig.

Jetzige Erkrankung: fühlt sich seit einigen Tagen etwas müde, dann eines morgens bei nur 37·8° Temperatur (Achselhöhle) universelles Exanthem am ganzen Körper. Dasselbe ist an Rücken und Extremitäten ausgesprochen follikulär, fast scarlatiniform, mit sehr dichtstehenden Fleckchen. An der Vorderseite des Stammes ist es ausgesprochen morbilliform, stellenweise konfluierend, auch im Gesicht stark konfluierend; das Kinn-Mund-Dreieck ebenfalls befallen.

Es bestehen außerdem leichte katarrhalische Erscheinungen, etwas Schnupfen, einseitige Schluckbeschwerden, leichte Bindehautreizung.

Im Mund starkes Enanthem, keine Kopliks, sehr stark belegte Zunge, keine Angina. Keine Drüsenschwellungen im Nacken.

Klinisch kommt vor allem Entscheidung zwischen Masern (eventuell zweitmalige Erkrankung, da angeblich vor 4 Jahren schon überstanden) und Rubeolen von sehr starker Ausprägung in Frage. Scharlach sehr unwahrscheinlich.

Anamnestisch-epidemiologisch kommt hinzu: Patientin hat bis vor wenigen Wochen auf der Scharlachstation gepflegt, war vor 20 Tagen in Kontakt mit einem Rubeolenfall (dessen Diagnose durch einen davon angesteckten Fall gesichert ist); vor 13 Tagen Pflege eines Masernfalls im Prodromalstadium. Also zum mindesten zwei Ansteckungsmöglichkeiten, beide in typischem Intervall von der jetzigen Erkrankung.

Diazo im Harn negativ und Blutbild sicherten die Diagnose Rubeolen (4600 Weiße im Kubikmillimeter, ganz geringe Linksverschiebung, 22% Lymphocyten, 3% Plasmazellen, ½% Eosinophile).

Manchmal bringt auch erst eine spätere Beobachtung allgemeiner (epidemiologischer) Art oder scheinbar gehäufte Zweiterkrankungen an Masern bei Gelegenheit einer späteren Masernepidemie die Klärung, daß es sich um Röteln gehandelt haben muß.

Diesen häufigen „akuten Exanthemen" des Kindesalters schließen sich einige seltenere, jedoch in gut studierten Epidemien auftretende exanthematischen Krankheiten an. Man hat sie nach Scharlach, Masern, Rubeolen, als den drei altbekannten akuten Exanthemen, „laufend numeriert", daneben gehen sie zum Teil unter recht verschiedenen, leicht zu Mißverständnissen Anlaß gebenden Namen.

**Vierte Krankheit,** *Dukes-Filatow*sche Krankheit. Epidemisch als leichte, mit scarlatiniformen Exanthemen einhergehende Krankheit auftretend. Neuerdings trennen englische Autoren (*Box, Friend*) sie nach zwei Verlaufsformen ab: 1. in eine „Vierte Krankheit *Dukes*" = „Parascharlach A" mit völlig scarlatiniformem, konfluierendem, feinsprüsseligem Exanthem, das badehosenartig am Körper beginnt und dann rasch nach oben und unten fortschreitet; 2. in eine „scarlatiniforme Rubeola" = epidemische Roseola = „Parascharlach B" mit mehr fleckigem, Hautinseln freilassendem Exanthem, das teils an Rubeolen, teils an wenig ausgeprägte Scarlatina erinnert und wegen seiner geringen Intensität höchstens mit abgeschwächten Masernformen verwechselt werden könnte.

Demgegenüber sind die beiden folgenden akuten Exantheme gut umschrieben.

**Fünfte Krankheit (Ringelröteln,** Großflecken, **Erythema infectiosum,** Megalerythème epidemique). Das Exanthem dieser sehr gut umschriebenen Krankheit ist polymorph, maculo-papulös, über Wangen und Nasenrücken zu einer Schmetterlingsfigur von gleichmäßiger livider Rötung zusammenfließend. Die konfluierenden Efflorescenzen an Stamm und Extremi-

täten blassen im Centrum unter leicht livider Verfärbung ab, so daß ringel-, girlanden- bis landkartenförmige Figuren entstehen. In den ersten zwei Lebensjahren kommen allerdings den Masern noch ähnlichere Exantheme bei dieser Krankheit vor. Als sehr charakteristisch für die Ringelröteln wird immer wieder das als „Reiteration" bezeichnete schubweise Aufflammen und Abblassen jeweils gleicher Flecke angegeben. Prodromi fehlen meist ganz oder sind in Form etwas katarrhalischer Erscheinungen nur kurz vorhanden; Enanthem und Kopliks fehlen. Das Blutbild ist differentialdiagnostisch gegen Masern nicht zu verwenden, da ebenfalls Leukopenie, oft relative Verminderung der granulierten Zellen vorkommt; zuweilen findet man daneben allerdings starke Vermehrung mononucleärer Zellen.

**Sechste Krankheit (Exanthema subitum,** Roseola infantum, Pseudoroseola, Exanthema criticum, „kritisches Dreitagefieber der Kleinkinder" [*Glanzmann*]). Es kommt als gut umschriebene Krankheit nur in den zwei ersten Lebensjahren vor. Das Exanthem kann Masern täuschend ähnlich sehen; doch tritt es am Ende einer dreitägigen Fieberperiode unter Fieberabfall auf, während das Masernexanthem stets mit Fieberanstieg einsetzt. Das Gesicht bleibt im Gegensatz zu Masern meist vom Exanthem ganz frei; dagegen können katarrhalische Erscheinungen auch hier vorhanden sein. Das Blutbild erinnert durch die immer vorhandene, zuweilen allerdings außerordentlich starke Leukopenie an Masern; dagegen kommt es zu relativer Verminderung der granulierten Zellen bis zu sehr hohen Graden (20—2% polynucleäre Zellen), so daß eine starke Lymphocytose von 80% und darüber entsteht und die Krankheit von Masern auch darin gut scheidet.

Endlich schließen sich anaphylaktische oder doch solchen nahestehende Exantheme an.

**Erythema exsudativum multiforme.** Im ganzen im Kindesalter nicht häufig vorkommend, kann es durch das Bestehen von Fieber und schwereren Allgemeinerscheinungen mit Masern verwechselt werden. Meist zeigt es allerdings ringel- bis girlandenförmige Efflorescenzen; es beginnt an den distalen Teilen der Extremitäten, ein Enanthem fehlt. Die *Pirquet*-Probe ist fast stets positiv, die Dauer der Krankheit meist wochenlang. Das Blutbild zeigt Leukocytose und (unter Umständen starke) Eosinophilie, ist also gegen Masern gut zu verwenden.

**Serumexantheme.** Die Anamnese weist auf ihre Möglichkeit hin. Katarrhalische Erscheinungen fehlen. Die Hauteruptionen bei Serumkrankheit sind oft sehr vielgestaltig, rasch wechselnd, juckend, nicht selten sehr bald urtikariell werdend. Es besteht außerdem sehr charakteristische starke Eosinophilie.

**Arzneiexantheme** können auch morbilliform auftreten und man wird in geeigneten Fällen an diese Möglichkeit zum mindesten denken müssen. Besteht daneben eine Grippe mit katarrhalischen Erscheinungen, welche die Arzneigaben (Antipyrin) veranlaßte, so kann eine Verwechslung mit Masern sehr leicht unterlaufen. Auch hier ist Eosinophilie die Regel, abgesehen von dem Fehlen von Kopliks. Ein dem Masernexanthem nicht selten selbst für den Er-

fahrenen absolut gleichendes Exanthem tritt beispielsweise nach Nirvanolmedikation unter dem Bilde der „Nirvanolkrankheit“ auf. Dabei erfolgt der Exanthemausbruch keineswegs sofort nach der Nirvanolgabe, sondern es besteht auch für diese Erkrankung die charakteristisch normierte Inkubationszeit von durchschnittlich 9 Tagen (*de Rudder*). Eine Verwechslung mit Masern bei fehlender Anamnese wird um so leichter möglich, als zuweilen gleichzeitig katarrhalische Reizungen der Schleimhäute (Mundhöhle und Bindehäute) sowie Enanthem auftreten können. Auch hier ist eine meist starke Eosinophilie sowie starke Linksverschiebung, die selbst noch bei älteren Kindern bis in die Myelocyten geht, gut gegenüber Masern zu verwerten.

Morbilliforme Exantheme kommen noch bei einer ganzen **Reihe anderer Krankheiten** vor, so beim Flecktyphus, beim Abdominaltyphus und Paratyphus A und B, im Initialstadium der Pocken, bei Cerebrospinalmeningitis sowie Sepsis. Man wird im Einzelfall an diese seltenen Möglichkeiten jeweils denken müssen, die genaue Untersuchung wird aber wohl stets die Differentialdiagnose sicherstellen. Insbesondere hämorrhagische Exantheme nach Art eines symptomatischen Werlhof, vor allem bei Cerebrospinalmeningitis, auch bei Paratyphus vorkommend, könnten bei oberflächlicher Untersuchung mit hämorrhagischen Masern verwechselt werden. Auch maculo-papulöse Syphilide (etwa bei Säuglingen) könnten zu Fehldiagnose Anlaß geben. Auf dem Höhepunkt der vaccinalen Reaktion nach Pockenimpfung kommen ebenfalls sog. „vaccinale Exantheme“ von masernähnlichem oder rubeolenähnlichem Charakter nicht ganz selten vor.

Abwandlungen des durchschnittlichen Masernverlaufs.

Reichlich mehr als die Hälfte der Masernfälle zeigen den im vorstehenden geschilderten ungemein gesetzmäßigen Ablauf. Ein Rest zeigt nach beiden Richtungen der Verlaufsschwere von diesem „Mittel“ mehr oder minder erhebliche Abweichungen, die zum Teil das Bild nicht unerheblich verwischen und differentialdiagnostisch dann manche Schwierigkeiten bereiten können.

Relativ wenig variabel erweist sich das Prodromalstadium. Die katarrhalischen Symptome an den Bindehäuten können sehr starke sein, so daß eitrige Sekretion und Verklebung der Lidränder an blennorrhöeartige Bilder erinnert. Umgekehrt können die katarrhalischen Zeichen verschwindend gering sein, so daß sie einer nicht sehr sorgfältigen Anamnese und Untersuchung entgehen können.

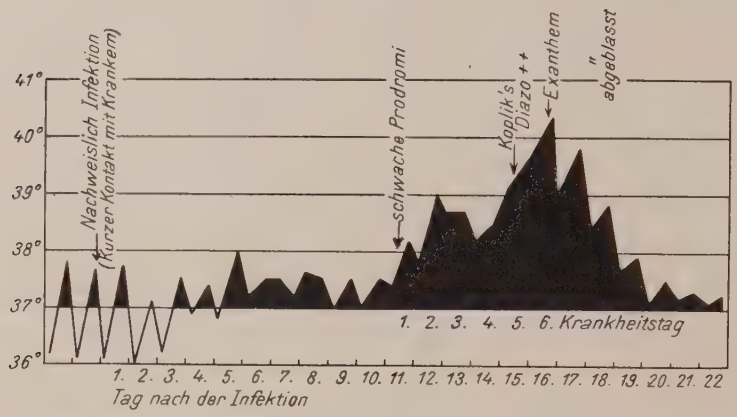
Das Hinzutreten von „Masernfrühcroup“ als Ausdruck hochgradiger Steigerung der katarrhalischen Erscheinungen wird später unter den Komplikationen erwähnt. Meist wird hier mangels charakteristischer Masernsymptome zunächst eine Fehldiagnose auf diphtherischen Croup gestellt, was indes nicht weiter von Bedeutung ist.

Nur in Anstalten kann es dadurch zu einer unliebsamen Einschleppung von Masern auf Diphtherieabteilungen kommen.

Viel mannigfaltiger sind Abweichungen des Exanthemstadiums von der Norm. Zunächst kann das Auftreten des Exan-

thems verzögert, manchmal mit ganz enormer Verspätung erfolgen, das Prodromalstadium also in die Länge gezogen sein, es kann 6, ja 8 Tage währen (vgl. Fig. 7). Da in diesen Fällen auch Kopliks sehr spät aufzutreten pflegen, glauben Eltern und Arzt hier nicht selten vor einer rätselhaften und damit beunruhigenden fieberhaften Krankheit zu stehen, obwohl die Abweichung nichts Schlimmes für den Weiterverlauf besagt.

Fig. 7.




Kurve eines Masernfalles mit verspätetem Exanthem am 6. Krankheitstag. (Univ.-Kinderklinik, Würzburg.)

Nicht so ganz selten sind dann Abweichungen in der Erscheinungsform des Exanthems selbst. Im allgemeinen fällt zwar gerade die Konstanz in der Intensität des Exanthems bei der Mehrzahl der Masernfälle immer wieder auf.

Eine spontane Mitigation der Masern mit Abschwächung des Exanthems bis zu abortiven Formen, insbesondere „Morbilli sine exanthemate", kommt zweifellos vor.

Als Ersterkrankung jenseits des Säuglingsalters sind solche mitigierte Masern allerdings sehr selten und eigentlich nur im Rahmen einer Familienepidemie oder beim Vorhandensein von Kopliks sicher zu diagnostizieren. Dagegen trifft man sie häufiger als Ausdruck einer teilweisen Immunität des Organismus, worüber später noch im einzelnen zu sprechen ist. Man findet sie nämlich:

1. relativ häufig bei noch teilweise von der Mutter her geschützten Säuglingen (vgl. S. 159),

2. beabsichtigt bei der *Degkwitz*schen Serumprophylaxe (vgl. S. 172),

3. als zweitmalige Masernerkrankung (vgl. S. 161), was gerade bei ganz unklaren Fällen einer Maserneinschleppung auf Krankenabteilungen vor allem zu bedenken sein wird.

Über einen mehr follikulären Beginn des aufschießenden Exanthems wurde schon gesprochen.

Ziemlich häufig ist das Vorkommen „hämorrhagischer Masern", die durch kleine Blutungen in die Exanthemflecke entstehen („rougeole

ecchymotique"). Das Exanthem gewinnt durch diese Blutungen einen mehr bläulichen Farbton, die einzelnen Flecke sind durch Druck nicht mehr zum völligen Abblassen zu bringen, und hinterlassen stärkere, oft noch 14 Tage und länger nach Verschwinden des Exanthems sichtbare Pigmentationen der Haut. *v. Seht* hat auch Blutungen an den Stellen der Exanthemflecke noch im abblassenden Exanthem beobachtet. Bei diesem hämorrhagischen Verlauf handelt es sich im übrigen um eine harmlose, prognostisch keinerlei Schlüsse erlaubende Variante.

Ausgesprochene Knotenbildung im Exanthem, die an frühe Stadien von Pocken erinnern können, hat *v. Gröer,* pemphigoide Ausschläge *Heubner* beschrieben. Auch bläschenförmige Ausschläge („Miliaria") kommen vor.

Eine andere, prognostisch sehr ungünstig zu wertende Variante, eine „Katastrophe des exanthematischen Stadiums" (*Heubner*) stellt jene Masernform dar, die der Volksmund gar nicht unzutreffend als „nach innen geschlagen" oder „zurückgetreten" bezeichnet. Vielfach handelt es sich um Kleinkinder oder ältere Säuglinge in von vornherein schlechtem Allgemeinzustand, bei denen man den Eindruck hat, daß sie einer so intensiven cutanen Abwehrreaktion gar nicht fähig sind. Die schwache Ausbildung des Exanthems erscheint somit als Symptom für eine verminderte Reaktionsfähigkeit des Organismus. Der Ausschlag kommt nur in schwach ausgeprägter Form als livide Fleckchen zum Ausbruch oder ein normal einsetzendes Exanthem hält plötzlich inne, verfärbt sich livide und blaßt wieder ab. Diese Kinder erliegen dann nicht selten noch im akuten Masernstadium einer rapide verlaufenden Bronchiolitis oder Capillarbronchitis.

Eine glücklicherweise seltene Verlaufsform bilden dann die recht treffend als „toxische oder maligne Masern" beschriebenen Fälle. „Sie stellen ein Analogon zu den gleichartigen Katastrophen dar, die wir beim Scharlach und anderen akuten Infektionskrankheiten vor uns haben, und sind wohl als Ausdruck der allerintensivsten Vergiftung mit dem Masernvirus oder der niedrigsten Resistenz der Körperzellen gegen das Gift zu betrachten" (*Heubner*). Hier kommt es, manchmal unter sofortigem hohen Fieber früh zu Benommenheit und Apathie, ein Exanthem gelangt nur in spärlichen Fleckchen zum Durchbruch, das Allgemeinbefinden verschlechtert sich von Tag zu Tag, die Kinder verweigern jede Nahrung, eigentliche Lokalsymptome fehlen ganz. Der anfangs müde Blick wird starr und unter allgemeinen Krämpfen erfolgt bei hohem Fieber nach etwa 4—6 Tagen der Tod. Die Sektion findet Hirnödem, meist ausgedehnte capillarbronchitisartige Veränderungen der Lunge, Schwellung der *Peyer*schen Plaques, fettige Degeneration der Leberzellen, Milzschwellung.

Im Verlaufe dieser „toxischen Masern" kann es auch, wohl als Ausdruck einer schweren toxischen Knochenmarkschädigung, zu Bildern hämorrhagischer Diathese vom Typus des Morbus maculosus Werlhofi kommen („schwarze Masern" der Autoren des vorigen Jahrhunderts). Es erfolgen kleine oder auch ausgedehntere Blutergüsse in die Haut, es kommt weiter zu profusen Schleimhautblutungen aus Nase, Darm oder Harnapparat

— auch in inneren Organen deckt später die Sektion Blutungen auf. Die Hautblutungen sind zum Unterschied von den obengenannten hämorrhagischen Exanthemen nicht auf die Exanthemflecke beschränkt, sondern erfolgen unabhängig von diesen in regelloser Verteilung (*v. Seht*).

### Komplikationen und Nachkrankheiten.

Bereits im Prodromalstadium, etwas häufiger aber im unmittelbaren Anschluß an das akute Stadium der Masern kann es zu einer außerordentlichen Steigerung der entzündlich katarrhalischen Erscheinungen in den oberen Luftwegen kommen, zum **„Masernfrühcroup"** bzw. **„Masernspätcroup"**. Die Erscheinungen sind vollkommen jene des echten diphtherischen Croups. Die Stimme wird aphonisch, der Husten heiser, bellend; dabei besteht oft außerordentlich quälender Hustenreiz. In schweren Fällen kommt es dann zu den Erscheinungen einer Stenosierung der oberen Luftwege, das Inspirium wird krähend, von Einziehungen des Jugulums und der Flanken begleitet. Durch den Lufthunger geraten die Kinder in einen Zustand quälender Angst, sie werden unruhig, werfen sich im Bett umher, klammern sich mit den Armen fest, um mittels der Atemhilfsmuskeln dieser quälenden Atemnot Herr zu werden. Diese motorische Unruhe steigert ihrerseits den Sauerstoffbedarf des Körpers, eine in Ruhelage noch eben suffiziente Luftzufuhr wird vollends insuffizient, die Kinder werden cyanotisch. Die Cyanose kann höchste Grade erreichen und stundenlang bestehen und wenn keine Hilfe kommt, erliegen die Kinder unter Umständen unter plötzlichem Erblassen einer Atemlähmung oder im Anschluß an die maximal aufgepeitschte Herztätigkeit einer Herz- und Kreislaufschwäche.

Als prognostisch sehr schlecht möchte ich das Hinzutreten exspiratorischen Ziehens bezeichnen; es sagt uns, daß der Prozeß tiefer steigt und die feineren Luftwege bereits ergriffen hat. Es sind das jene Fälle, in denen selbst eine die oberen Luftwege freimachende Operation (Intubation, Tracheotomie) zu spät kommt und man hilflos einer Erstickung zusehen muß. Jeder Maserncroup ist somit als eine zum mindesten schwere Komplikation zu betrachten. Pathologisch-anatomisch handelt es sich um schwere entzündliche Schwellung der Schleimhäute in Larynx und Trachea, die das Lumen des Atemrohres verengert. Dabei ist klinisch eine Unterscheidung von echtem diphtherischem Croup kaum möglich. Dies ist um so wichtiger, als gerade auch nach Masern nicht ganz selten echte Diphtherie vorkommt. Man wird also generell jeden Maserncroup als diphtherischen specifisch behandeln.

Nur kurz möchte ich auf eine klinisch oft sehr eindrucksvolle Erscheinung hinweisen, nämlich das zeitweise gehäufte Auftreten mehrfacher Croupfälle jeder Ätiologie innerhalb ganz weniger Tage. Diese vom Verfasser eingehender studierte Erscheinung hat von jeher die Vermutung nahegelegt, daß gewisse Witterungsfaktoren eine auslösende Rolle spielen. Als solche konnte Verfasser ganz allgemein den Durchzug „atmosphärischer Unstetigkeitsschichten" nachweisen. Solche kommen vor allem in Gestalt der Vorderseiten und Rückseiten von Zyklonen (Warmfronten, Kaltfronten) sowie an den Grenzflächen einiger anderer Luftkörper vor. Es würde zu weit führen, im einzelnen auf dieses Problem hier einzugehen.

Im Vordergrund der Masernkomplikationen stehen aber sowohl hinsichtlich Häufigkeit als auch Schwere die Entzündungen der tieferen Luftwege, vor allem die postmorbillöse **Bronchiolitis, Capillarbronchitis** und **Bronchopneumonie.** Sie schließt sich mit hohem Fieber entweder unmittelbar an das akute Masernstadium an oder sie folgt nach kurzer fieberfreier Zwischenpause (s. S. 150) ihm nach.

Vor allem sind es Kleinkinder und von diesen wieder solche mit Rachitis, welche in erhöhtem Maße erkranken. Wie später (S. 169) noch darzutun sein wird, liegen hier die Wurzeln für die Bedeutung der Masern als Volkskrankheit. Das Vorkommen solcher Entzündungsprozesse der tieferen Luftwege nach Masern überrascht an sich umsoweniger, als die Masern ja schon normalerweise mit stark katarrhalischen Erscheinungen des Atemtractus einhergehen, die genannten Komplikationen somit einfach als Verstärkungen des gewöhnlichen Verlaufs erscheinen.

Perkutorisch sind diese Pneumonien zunächst kaum nachzuweisen, auskultatorisch hört man dagegen klingendes Rasseln und verschärftes bis bronchiales Atemgeräusch, sofern es sich bereits um richtige pneumonische Infiltrate handelt. Im Röntgenbild sieht man teils mehr kleinfleckigdiffuse Schattenbildungen, teils konfluierende Schatten bis zu Lappengröße und darüber. Diese größeren Herde entgehen dann natürlich auch einem perkutorischen Nachweis nicht. Über die mannigfaltigsten Verlaufsformen kindlicher Pneumonien kann hier im einzelnen nicht gesprochen werden. Mit schwerer Capillarbronchitis verlaufende Masern wurden oben (S. 144) schon erwähnt.

Auf eine zwar seltene, aber schwere Komplikation von Masernpneumonien sei nur kurz hingewiesen. Bei der vor allem im Säuglings- und Kleinkindesalter häufigen paravertebralen Lokalisation der Pneumonie kann es zum Mediastinalemphysem kommen, das sich dann auf ausgedehnte Hautbezirke fortsetzt. Ein durch den Ausgang in Heilung bemerkenswerter Fall mag das illustrieren.

Friedrich H. (Inf.-Nr. 213/28) war im Alter von 14 Monaten im Anschluß an Masern an Bronchopneumonie erkrankt, die sich etwa 14 Tage hinzog. Es bestand starker Husten. Um den 10. Krankheitstag trat plötzlich eine allgemeine Schwellung der Brust-, Schulter- und Halsweichteile bis zum Unterkieferrand auf, die sich eigenartig knisternd-teigig anfühlte. Rechts paravertebral leichte Dämpfung mit verschärftem Atmen und mäßig zahlreichem klingendem Rasseln, das auch links in den medialen Partien zu hören ist.

Die Röntgenaufnahme (Tafel I, Fig. 1) zeigt ausgedehnte paravertebrale Infiltrate rechts. Der Mittelschatten ist, vor allem links deutlich sichtbar, eigentümlich aufgehellt, außerdem weisen die gesamten Schulter-Hals-Partien eine auffallend fleckige Zeichnung auf. Diagnose: Paravertebrale Pneumonie, Mediastinalemphysem mit Fortleitung auf die Thorax-Hals-Weichteile.

Das Emphysem war etwa 8 Tage nachweisbar, das anfangs ziemlich schwer gestörte Allgemeinbefinden besserte sich, nennenswerte Cyanose fehlte stets. Das Kind konnte geheilt entlassen werden.

Relativ selten bei Masernpneumonien ist das sonst bei Kleinkindern so häufige parapneumonische oder metapneumonische Empyem. Kleinere Exsudate kommen dagegen öfter vor und werden meist erst bei der

Sektion entdeckt. Diese Eigenart mag mit der noch zu erwähnenden Unfähigkeit zu zelligen Exsudationen im Anschluß an Masern zusammenhängen.

Eine weitere häufige Masernkomplikation ist eine **Otitis media acuta.** Ein- oder beiderseitig auftretend, führt sie meist zur Perforation des Trommelfelles, ist sonst aber nicht bösartiger als Otitiden im Kindesalter überhaupt. Insbesondere fehlt ihr fast jede Neigung zum Übergreifen auf das innere Ohr. An die Möglichkeit einer Otitis wird man vor allem dann denken, wenn Fieber über das akute Masernstadium hinaus andauert und ein Lungenbefund oder sonstiger Organbefund dasselbe nicht erklärt.

Den genannten Komplikationen (Pneumonie, Otitis media, Croup) gegenüber sind alle weiteren zahlenmäßig ungleich seltener.

Noch relativ häufig sind allgemein-klonische Krämpfe bei Masern. Nach *Husler* lassen sich klinisch mehrere Typen unterscheiden.

1. Die Masern, wie jede fieberhafte Krankheit, können, zumal beim Säugling, eine bisher latente Spasmophilie zur plötzlichen Manifestation, d. h. zum Auftreten von Eklampsie, Carpopedalspasmen, Laryngospasmen bringen. Der Nachweis mechanischer und galvanischer Übererregbarkeit des peripheren Nervensystems sichert hier die Diagnose.

2. „Initiale Krämpfe" vom Typus der beim Kleinkind so häufigen und durchaus harmlosen „Gelegenheitskrämpfe" zu Beginn aller möglichen fieberhaften Infektionen.

3. „Begleitkrämpfe" auf dem Höhepunkt der Krankheit, prognostisch viel ungünstiger als die vorigen und nicht selten als „terminale Krämpfe" den drohenden Zusammenbruch des Organismus im Anschluß an die schweren Masernformen ankündigend (Letalität bei diesen Formen im Materiale *Huslers* 60%).

Merkwürdigerweise reagieren Kinder mit cerebralen Schäden sowie Epileptiker gelegentlich einer Masernerkrankung auffallend selten mit Krämpfen.

Ferner kann es zu entzündlichen Reizzuständen des Centralnervensystems kommen, die dann meist unter dem Bilde einer zu Beginn der Masern einsetzenden oder sich unmittelbar anschließenden akuten Encephalitis oder „Meningoencephalitis" (*v. Gröer*) mit neurologischen Folgezuständen verlaufen. Isolierte Lähmungen an Hirnnerven, Hemiplegien, Sprachstörungen kommen im Anschluß daran vor. Zuweilen sieht man mehr extrapyramidale Krankheitsbilder mit Tremor, choreiformen Dyskinesen, Ataxien, Zuständen von Starre. Es ist klar, daß man andere Ursachen, vor allem Lues, im Einzelfall ausschließen muß, wenngleich der unmittelbare Zusammenhang mit der Masernerkrankung meist anamnestisch angegeben wird oder ärztlich beobachtet feststeht. Auch zu Myelitis mit folgenden schlaffen Lähmungen kann es im Anschluß an Masern kommen.

Komplikationen von seiten anderer Organsysteme gehören durchweg zu den Seltenheiten; über einige derselben im Zusammenhang mit der nach Masern auftretenden anergischen Periode wird weiter unten noch gesondert gesprochen. Im Anschluß an besonders starke Conjunctivitiden der Prodromalperiode kann es vor allem bei sekundären Infektionen zu schwereren

blenorrhöeartigen Eiterungen kommen. Bei Mädchen sieht man manchmal Cystitiden und Pyelitiden nach Masern.

Über weitere, äußerst selten beobachtete Komplikationen hier im einzelnen zu sprechen, würde zu weit führen.

Die Kombination von Masern mit anderen akuten Infektionskrankheiten kann naturgemäß zu schweren und auch schwer diagnostizierbaren Krankheitsbildern Anlaß geben. Über Kombinationen mit Diphtherie und Scharlach vgl. 155. Die Klinik solcher kombinierter Erkrankungen wird nur dann eine erheblich abgewandelte, wenn die zweite Erkrankung gleichzeitig oder doch im unmittelbaren Anschluß an Masern einsetzt, wenn sie also noch in die Zeit der anergisch veränderten Reaktionsfähigkeit fällt.

Eine sehr ungünstige Komplikation stellt das Hinzutreten von Masern zu Keuchhusten dar (das Umgekehrte, nämlich ein im Anschluß an Masern sich entwickelnder Keuchhusten, ist viel weniger zu fürchten). Im ersteren Fall besteht ganz besonders die Neigung zu bronchiolitischen oder bronchopneumonischen Erkrankungen, da ja, wie *Heubner* sehr treffend sagt, „beiderlei Erkrankungen die gleichen Schleimhautbezirke heimzusuchen pflegen". Vor allem die schweren Masernformen mit der schwachen Ausbildung des Exanthems trifft man dann hierbei an.

### Klinik des Stadiums „postmorbillöser Anergie".

Die Masern verändern in ganz ausgesprochener Weise die Reaktionsfähigkeit des Körpers und gewinnen dadurch klinisch einen sehr bedeutsamen Einfluß auf krankhaftes Geschehen im Körper. In diesem Sinne hat man von einem „Status postmorbillosus" gesprochen, in dessen Verlauf bekannte Krankheitsbilder eine vielfache Abwandlung erfahren.

Das akute Masernstadium bringt zunächst ein Versagen der Fähigkeit des Organismus, zellige Exsudationen zu produzieren. Eine chronische Otitis versiegt (*Herbert Koch*), ein Furunkelinfiltrat beginnt nekrotisch zu zerfallen, eine alte Knochenfistel hört auf zu secernieren, eine Nephritis scheint sich im Harnbefund vorübergehend zu bessern oder abzuklingen (*v. Pirquet*), eine Psoriasis geht zurück (*Friedjung*), ein meningitischer Liquor wird zellarm (*H. Koch*), Drüsenschwellungen bei malignem Granulom nehmen ab (*Schick* und *Sluka*).

An allergischen Vorgängen der Haut tritt diese veränderte Reaktionsweise des Körpers sehr ausgesprochen in Erscheinung. Im „anergischen Stadium", das kurz vor dem Exanthemausbruch einsetzt und bis etwa zum 8. bis 9. Tag anhält, geht eine im Körper vorhandene Allergie über in einen Zustand herabgesetzter oder erloschener Reaktionsfähigkeit — vergleichbar der antianaphylaktischen Phase nach dem Ablauf eines anaphylaktischen Choks. Das Studium dieser veränderten Reaktionsfähigkeit verdanken wir vor allem den in dieser Hinsicht bahnbrechenden Untersuchungen *v. Pirquets*.

Legt man bei einem früher auf Tuberkulin positiv reagierenden Kinde in den Masernprodromis fortlaufende Tuberkulinproben an, so wird die Reaktionsfähigkeit mit fortschreitendem Stadium der Masern schwächer, sie erlischt kurz vor

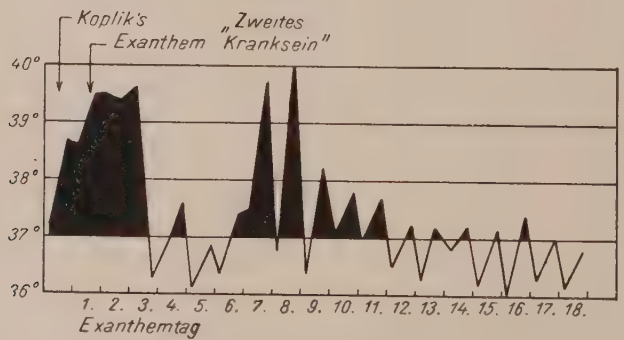
dem Exanthemausbruch ganz und kehrt erst nach dessen Abblassen langsam wieder, um etwa mit dem 9. Tag nach Exanthemausbruch die frühere Stärke zu erreichen. In ganz analoger Weise erlischt die Reaktionsfähigkeit gegenüber Vaccination (*Hamburger* und *Schey*), bzw. die Pustelbildung wird um Tage verzögert (*Heubner* und *Neumarkt*), oder es fehlt die vaccinale Allergie bei Revaccination (*Netter* und *Porak*). Früher gegen tierisches Serum sensibilisierte Kinder erweisen sich als unempfindlich gegen Reinjektionen von Serum (*Hamburger* und *Pollak*). Auch die Dickprobe mit Scharlachstreptokokkengift scheint im Zustand dieser postmorbillösen Anergie negativ zu werden (*Kleinschmidt, Cooke* und Mitarbeiter), Varicellenbläschen trocknen rasch ein und die Eruption neuer Bläschen hört auf (*Heubner*). Die *Gruber-Widal*sche Reaktion bleibt bei Hinzutreten von Abdominaltyphus negativ. *Leiner* hat beobachtet, daß die Haut eines Masernrekonvaleszenten wieder für Infektion mit Pemphigusblaseninhalt in typischer Weise empfänglich wird, während sonst eine derartige Infektion jenseits des Säuglingsalters nur zu Impetigo contagiosa führt.

Im Gegensatz zu diesen Erscheinungen bleibt die Reaktionsfähigkeit der Haut gegen Diphtherietoxin (*Schick*-Test) erhalten, ebenso der Gehalt des Blutes an Diphtherieantitoxin oder Komplement (*v. Gröer, Schick* und *Karasawa*) oder die Reaktionsfähigkeit des Serums bei der *Wassermann*schen Reaktion.

## Das „zweite Kranksein".

Mit der zeitlich ziemlich scharf umschriebenen anergischen Phase hat *A. F. Hecht* eine Erscheinung bei Masern aufgeklärt, die er in Analogie zum Scharlach das „zweite Kranksein" nach Masern nennt. Es handelt sich zunächst um Fiebersteigerungen in der Masernrekonvaleszenz ohne jeden Organbefund, die, wie *Hecht* zeigen konnte,

Fig. 8.




Kurzes „zweites Kranksein" ohne Organbefund nach Masern. (Univ.-Kinderklinik, Würzburg.)

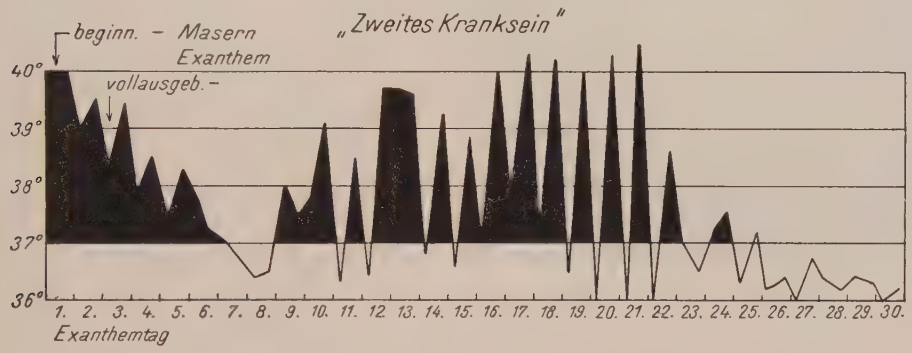
im Mittel um den 9. Tag nach Exanthemausbruch einsetzen und verschieden lange währen. Dieses zweite Kranksein ohne Organbefund findet sich nach Masern in etwa 4—5% der Fälle, ist also gar nicht so selten, wie Verfasser aus eigener Erfahrung bestätigen kann. Hierfür nur zwei Beispiele.

$4^1/_2$jähriger Knabe (Inf.-Nr. 364/28) (Fig. 8) im Koplikstadium aufgenommen. Am folgenden Tag beginnendes Exanthem, typischer Verlauf. Am 7. Exanthemtag Fieberanstieg, am nächsten Tag nochmalige hohe Temperaturzacke „ohne irgendwelche Beeinträchtigung

des Zustandes, Kind ist lustig, hat guten Appetit, nicht der mindeste Organbefund". Typischer Fall eines kurzen „zweiten Krankseins" ohne objektiven Befund.

1½jähriger Knabe (Inf.-Nr. 233/28) (Fig. 9) mit beginnendem Masernexanthem aufgenommen. Weiterverlauf mit lytischer Entfieberung völlig typisch. Mit dem 9. Exanthemtag setzt eine ca. 14tägige Periode hoher intermittierender Temperaturen ein, ohne daß bei täglicher, eingehender Untersuchung auch nur der mindeste Organbefund nachzuweisen wäre. Lungendurchleuchtung ergibt nichts Krankhaftes. Leukocyten 8500/*cmm* am 12. Tag, 18.000/*cmm* am 21. Tag. Gewicht am 11. Tag 10.620 *g*, am 24. Tag 10.350 *g*. Nach Abklingen der Temperaturen ungestörte Rekonvaleszenz. Typischer Fall eines sehr intensiven „zweiten Krankseins" ohne einen Organbefund.

Fig. 9.



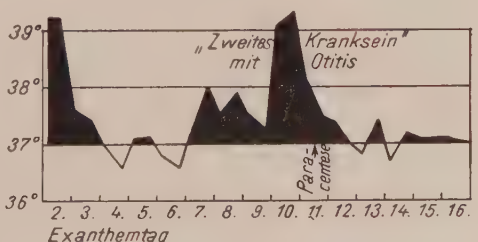

Langdauerndes „zweites Kranksein" ohne Organbefund nach Masern. (Univ.-Kinderklinik, Würzburg.)

Nach *Hecht* handelt es sich um ein Wiedererwachen der Reaktionsfähigkeit des Körpers beim Abklingen der anergischen Phase, die dem Masernprozeß nur vorübergehend ein scheinbares Ende bereitet hatte. Mit der Rückkehr der Allergie läuft nunmehr das Abreagieren des Körpers mit dem Maserngift sozusagen erst zu Ende. Diese Auffassung wird gestützt durch den Umstand, daß auch die seltenen „Rezidivexantheme", die „rechutes" französischer Autoren, zu eben dieser Zeit aufzutreten pflegen. *Veit* (1858) hat in diesem Stadium auch Schübe petechialer Blutungen beobachtet.

Daß es sich hierbei noch um ein direktes Mitspielen des Masernerregers handelt, möchte Verfasser ablehnen, da über eine Infektiosität dieser Periode des zweiten Krankseins bis heute nichts bekannt geworden ist, das Vorhandensein von freien Masernerregern aber gerade hierin sich äußern müßte.

Aber auch das Einsetzen der schon genannten Komplikationen (Otitis, Bronchopneumonie u. s. w.) nach Masern weist ebenfalls die gleiche zeitliche Verteilung auf, sofern eine Fieberpause das Bestehen einer Anergie anzeigte (Fig. 10).

Fig. 10.




„Zweites Kranksein" mit Otitis nach Masern. (Univ.-Kinderklinik, Würzburg.)

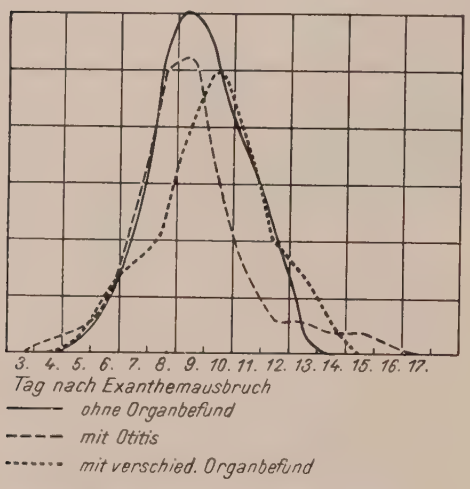
9jähriges Mädchen (Inf.-Nr. 185/28) mit vollausgebildetem Masernexanthem einge-

liefert. Vom 7. Exanthemtag an etwas Temperaturen, am 10. Exanthemtag hohes Fieber, heftige Ohrenschmerzen links, Trommelfell vorgewölbt, gerötet. Nach Paracentese am nächsten Tag rasche Entfieberung, ungestörte Rekonvaleszenz. Typisches „zweites Kranksein mit akuter Otitis med. purul.“.

In Fig. 11 habe ich aus dem *Hecht*schen Material (750 Masernfälle) die Streuungskurven unter Benutzung der gebräuchlichen Ausgleichsrechnung[1] angegeben, u. zw. für die beobachteten 83 Fälle von zweitem Kranksein. Es ist klar ersichtlich, wie das Einsetzen von Organerkrankungen (Otitis, Bronchopneumonien u. s. w.) zeitlich weitgehend mit jenem eines „zweiten Krankseins ohne Organbefund“ übereinstimmt.

Die durch sekundäre Keime hervorgerufenen Nachkrankheiten bzw. Komplikationen nach Masern werden also, sofern eine anergische Periode eingetreten war, erst nach Wiederkehr der Reaktionsfähigkeit des Organismus im Körper möglich.

Fig. 11.




Streuungskurven des Beginnes des „zweiten Krankseins“ nach dem Material von *Hecht*.

An diesem typischen zweiten Kranksein, wie es in reiner Form oben gezeigt wurde, können manche Abwandlungen erfolgen, deren theoretischer Interpretation durch *Hecht* man sich voll anschließen kann. Verläuft nämlich die Reaktion Körper-Masernvirus mit sehr großer Intensität, so kommt es zu keiner Unterbrechung dieser Reaktion durch eine anergische Phase, das akute Stadium der Masern mit seinem Fieber geht unmittelbar in das zweite Kranksein über. Anderseits ist offenbar auch das Wiederaufflammen der Reaktion im zweiten Kranksein vor allem bei Rezidivexanthemen erneut von einer anergischen Welle gefolgt, ganz analog dem wellenförmig-rhythmischen Ablauf, den wir bei der Serumkrankheit beobachten können. So kann eine Periode von „drittem Kranksein“ sich anschließen. War endlich die Reaktion Körper-Masernvirus nur mäßig stark, so wird sie mit dem Einsetzen der anergischen Phase endgültig abgedrosselt, ein zweites Kranksein bleibt aus. All das bedingt eine große klinische Mannigfaltigkeit, deren Verständnis uns die skizzierten Vorstellungen erst ermöglichen. Die Reaktionskrankheit Masern erweist sich eben auch in dieser Hinsicht als eine anaphylaktische Reaktion, die mit den bekannten Reaktionen dieser Art den eigentümlich wellenförmigen Ablauf gemeinsam hat.

Aber auch nach der Rückkehr der an der Tuberkulinreaktion gemessenen Allergie ist offenbar der frühere Zustand der Abwehrfähigkeit des Organismus noch keineswegs

[1] Ausgeglichene Zahl der Fälle eines Tages $= {}^1/_4$ (Zahl der Fälle des Vortages + 2mal Zahl der Fälle des Tages + Zahl der Fälle des Nachtages).

wiederhergestellt. Zwar ist diese Tatsache nicht durch irgendeine Testbestimmung meßbar zu verfolgen, die Vorstellung drängt sich aber klinisch immer wieder auf. Nicht ganz selten hören wir von Kindern, welche vor kurzem Masern überstanden haben, daß sie sich seit der Erkrankung nicht mehr recht erholen, daß sie empfänglicher für kleine Katarrhe und ähnliche Infekte sind, daß sie nicht mehr den früheren Appetit haben u. dgl. So allgemein diese Angaben auch klingen, so wird man doch nicht berechtigt sein, sie einfach als unzutreffend wegzuleugnen. Umsomehr, als objektive Krankheitszustände im Anschluß an Masern eine klinische Abwandlung erfahren, wie sie sonst nur kachektische, zu einer kräftigen Abwehrreaktion nicht mehr fähige Individuen aufweisen (z. B. atrophische Säuglinge, Patienten nach langwierigen konsumierenden Krankheiten u. dgl.).

Fig. 12.

Ekthyma der Wange im Anschluß an Masern; an einer Stelle bis zu 2 *cm* schräg in die Tiefe gehend. Ausgang in Heilung. (Univ.-Kinderklinik, Würzburg.)

Hierher gehört in erster Linie das Auftreten von Gewebsgangrän, die mit schlaffer oder ganz fehlender Granulation zu mehr oder minder großen Zerstörungen führt. Als klinische Manifestation solcher gangränöser Zerstörungen wären zu nennen die ekthymaartigen Geschwüre, in welche impetiginisierte Hautstellen oder Furunkelinfiltrate zerfallen. Es bilden sich kraterförmige Hautzerstörungen, ringförmige Defekte mit wie mit dem Stanzeisen ausgelochten, schlaffen Wundrändern, die schlecht heilen, keine nennenswerte Sekretion und keine Infiltrierung der Umgebung zeigen, kaum schmerzhaft sind (Fig. 12). Nicht selten siedeln sich auf solchen Herden sekundär Diphtheriebacillen an, deren Vorkommen dann noch nicht zur Annahme einer Hautdiphtherie berechtigt.

Fig. 13.

Langsamer, nomaartiger Zerfall des Oberkiefers nach Masern. (Univ.-Kinderklinik, Würzburg.)

Auch an Schleimhäuten kommen solche gangränöse Zerstörungen vor. Zuweilen schließen sie sich an stomatitisartige Prozesse an, die im anergischen Stadium der Masern nicht ganz selten auftreten und für die betroffenen Kinder einen enorm quälenden Zustand darstellen.

Eine etwas andere Gangränform kann zu langsam fortschreitenden Zerstörungen führen. Diese Fälle bilden eine Art Überleitung zum eigentlichen Noma (Fig. 13).

4½jähriger Knabe (Kl.-Nr. 296/26) macht im Juni 1925 Masern durch. Im unmittelbaren Anschluß daran kommt es zu einer Eiterung und zu Zerfall an der Oberlippe und am Zahnfleisch. Ein Versuch, den Defekt plastisch zu decken, mißlingt, auch das gestielte Transplantat wird nekrotisch. Ganz langsam und therapeutisch unbeeinflußbar kriecht die Nekrose monatelang weiter, es kommt zu Zerstörung des vorderen Gaumendaches, so daß eine Kommunikation mit der Nasenhöhle entsteht. Fig. 9 stellt den Zustand im Mai 1926 dar. Tod an Bronchopneumonie.

In ekzessiver Steigerung führt dieser Zustand zum gefürchteten, aber glücklicherweise seltenen echten Noma (Wasserkrebs). Jeder Therapie trotzend, kommt es zu ödematöser Schwellung und raschem gangränösem Zerfall der Wangenweichteile, der Weichteile des Gaumens oder Mundbodens, zu schwersten unaufhaltsamen Zerstörungen somit, bis der Gesamtorganismus an einer fortschreitenden Kachexie zu grunde geht. Auch an den weiblichen Genitalien (Labien) kommt Noma vor.

In wieder anderer Form zeigt sich die postmorbillöse Neigung des Gewebes zu reaktionsloser Gangrän gelegentlich Operationen, die im akuten Stadium der Masern oder kurz nachher notwendig wurden. Das Gewebe um die Operationswunde kann dann wie morscher Zunder zerfallen, Muskelfetzen stoßen sich ab, jede Heilungstendenz scheint zu fehlen.

In die Zeit des postmorbillösen Darniederliegens der Abwehrkräfte fällt auch zuweilen die Aktivierung tuberkulöser Prozesse. Es kann zu Manifestationen von Skrofulose, zum Aufflammen von Phlyktaenen kommen. Bei einer Masernepidemie hat *v. Petheö* in 6 Fällen das Auftreten von Erythema nodosum am 8. Tag der Rekonvaleszenz, also um die Zeit der Rückkehr der tuberkulösen Allergie, beobachtet. Von zahlreichen Autoren wurde auf das Vorkommen miliarer Aussaat im Anschluß an Masern hingewiesen, und bei Kindern, die sich nach Masern schlecht erholen und die zunächst langdauernd unerklärte Fieberzustände zeigen, wird man gut tun, an diese Möglichkeit zu denken. *Schlossmann* und *Noeggerath* haben zwar in neuester Zeit dargetan, daß dieses Auftreten einer akuten Miliartuberkulose oder tuberkulösen Meningitis im Anschluß an Masern statistisch nicht häufiger als sonst vorkomme. Aber jedenfalls erlebt man, wenn auch selten, Fälle, in denen klinisch ein Zusammenhang zwischen Miliartuberkulose und vorangegangenen Masern nicht von der Hand zu weisen ist. Hierfür ein Beispiel aus der letzten Zeit (vgl. Tafel I, Fig. 2 *a* und 2 *b*).

R. St., geboren 8. März 1923, Knabe, seit 1924 in poliklinischer Behandlung wegen interkurrenter Krankheiten (Polikl.-Nr. 756/28). Juni 1927 wurde aktive Hilustuberkulose mit perifokalem Infiltrat am rechten Hilus festgestellt. Röntgenaufnahme s. Tafel I, Fig. 2*a*. 21. März 1928 wird Kind neuerdings in die Poliklinik gebracht mit der Angabe, daß es Mitte Februar Masern durchgemacht habe und sich seitdem nicht mehr recht erhole trotz guten Appetits. Kein Husten. Leichtes Fieber. Über den Lungen keinerlei Rasseln, Leib etwas aufgetrieben. Am Hals beiderseits kleinapfelgroße, nicht schmerzhafte Drüsenpakete. Sonst keine Drüsenschwellungen. Die Röntgenaufnahme (Tafel I, Fig. 2*b*) ergibt das typische Bild einer Miliartuberkulose, welcher das Kind Anfang April erliegt.

Trotzdem die Masern, wie oben schon gesagt, den Titer humoraler Diphtherieantikörper nicht nachweisbar antasten, beobachtet man klinisch im anergischen Stadium auch eine erhöhte Bereitschaft zu diphtherischer Erkrankung und einen schwereren Verlauf, insbesondere eine größere Neigung zur Descendenz eines diphtherischen Prozesses. Anderseits kommt es, worauf schon *Heubner* hinweist, gerade oft im Anschluß an Masern zur „primären Kehlkopfdiphtherie“ ohne eine Membranbildung auf den Tonsillen. Für die Differentialdiagnose von „Maserncroup“ (s. früher) und echtem Diphtheriecroup sind diese Tatsachen nicht ohne Bedeutung. Der Verlauf komplizierender Diphtherie ist im allgemeinen um so schwerer, je näher dem akuten Masernstadium die Diphtherie liegt. Auch die sonst seltenen Diphtherielokalisationen auf Hautwunden, auf den Conjunctiven und Genitalschleimhäuten kommen gerade auch im Anschluß an Masern vor. Die Gefährdung von Masernpatienten für Diphtherie ist eine derart große, daß man in Krankenanstalten zuweilen jedes masernkranke Kind generell mit Diphtherieserum prophylaktisch spritzt.

Auch für den Scharlach schaffen die Masern nach mehrfachen Angaben in der Literatur eine gewisse Disposition. Treten beide Exantheme gleichzeitig oder dicht nacheinander auf, so können sie manchmal sich wenig beeinflussen, meist aber kommt es zu sehr eigenartigen Hauteruptionen (flächenhaft erhabene intensive Rötungen, blauviolette Exantheme sehr wechselnder Form, Verzögerungen des Ausbruchs des einen Exanthems, ausgedehnte petechiale Blutungen).

## Ätiologie, Übertragung und Pathogenese der Masern.

Das Suchen nach dem specifischen Masernerreger hat seit den Zeiten der bakteriologischen Aera bis in die neueste Zeit die Fachforschung immer wieder beschäftigt. Eine ganze Anzahl zu verschiedensten Klassen gehöriger Organismen wurde der Reihe nach im Laufe der letzten Jahrzehnte als Masernerreger angesprochen. Die Forschung stieß in dieser Frage auf so große Schwierigkeiten vor allem, weil außer dem Affen kein Versuchstier bekannt ist, das für Masern empfänglich wäre. Die derzeitige Situation in der Frage des **Masernerregers** ist folgende: die meiste Wahrscheinlichkeit hat ein von *Degkwitz* 1927 beschriebenes ultravisibles, filtrierbares Virus für sich — die Filtrierbarkeit des Masernvirus war schon früher aus einer Reihe von Analogiegründen vielfach postuliert worden. *Degkwitz* teilte mit, daß ihm die Kultur des Virus auf Blutplasma Ungemaserter bei Gegenwart gewisser Begleitbakterien gelungen sei. Noch in der 18. Kulturgeneration hatte das Substrat seine Infektiosität für den Menschen behalten, was bei einem nur lebend erhaltenen, aber nicht vermehrten Erreger infolge der steigenden Verdünnung des Mediums nicht erklärbar wäre. Die Kultur gelang aus Blut akut Masernkranker, in Fortführung der Versuche von *Hektoen* vom Jahre 1905, sowie aus Rachenschleim.

Ein zweiter Erreger, von dem derzeit der Anspruch erhoben wird, daß es sich um den Masernerreger handelt, ist ein kleiner, grünwachsender Diplococcus, der von *Ruth Tunnicliff* aus dem Rachenschleim Masernkranker gezüchtet wurde und von *Degkwitz* als ein in Vergesellschaftung mit dem

wirklichen Masernerreger vorkommendes Begleitbacterium angesprochen wird. Nach *Tunnicliff* läßt sich durch Immunisierung von Ziegen mit Kulturen dieses Bacteriums ein specifisches Masernserum gewinnen, das seine Specifität nicht nur im Schutzversuch, sondern auch in seiner Auslöschwirkung auf das Masernexanthem beweisen soll. Die Ergebnisse von Nachprüfungen lauten indes noch zu verschieden, um ein abschließendes Urteil fällen zu können. Für die Praxis kommt die Methode vorerst noch nicht in Frage.

Wesentlich positiver ist unser Wissen über das Vorkommen und gewisse praktisch wichtige Eigenschaften des Masernvirus. *Hektoen* hat 1905 die übrigens schon Mitte des XVIII. Jahrhunderts bekannte Tatsache erneut bewiesen, daß sich mittels Blutes von Masernkranken in den ersten 30 Stunden des Exanthems Masern übertragen lassen, daß das Blut also das Virus enthalten muß. Dieses Ergebnis wurde neuerdings von *Goebel, Degkwitz, Petényi* bestätigt; letzterer konnte auch die Infektiosität von Blut aus dem Inkubationsstadium zeigen. Wir wissen weiter aus der hohen Infektiosität von Rachenschleim Masernkranker, daß im akuten Stadium der Krankheit der Erreger sich darin findet. In den Rachenschleim tritt der Erreger offenbar erst mit dem Einsetzen des Prodromalstadiums über, der Kranke wird erst in diesem Stadium hochinfektiös. Mit Abblassen des Exanthems, bzw. wenn dieses seinen Höhepunkt bereits überschritten, nimmt die Infektiosität sehr rasch ab. Von manchen Autoren wurde schon 24 Stunden nach Auftreten des Exanthems eine Infektiosität vermißt (*Redlich*); *Goebel* fand sie noch bis zum 3. Exanthemtag. Auch nach *Leiner* erwies sich der Inhalt von Cantharidenblasen vom 3. Exanthemtag noch infektiös. Jedenfalls läßt sich sagen, daß nach fast übereinstimmendem Urteil der Erreger mindestens nach Abblassen des Exanthems nirgends im Körper mehr nachweisbar, der Kranke also nicht mehr ansteckend ist. Ob der Erreger auch auf die Haut, etwa mit dem Exanthem, ausgeschieden wird, ist nicht bekannt.

Außerhalb des menschlichen Körpers ist der Erreger außerordentlich widerstandslos. Er stirbt vor allem beim Eintrocknen anscheinend sehr rasch, vielleicht schon nach Minuten ab. Wir wissen das aus der Tatsache, daß Masern kaum je durch Gegenstände oder durch dritte Personen auf größere Entfernungen übertragen werden können. Unter besonderen Umständen scheint allerdings der Erreger sich länger am Leben zu halten. So fand *Goebel* ein am zweiten Exanthemtag entnommenes Masernkrankenserum noch infektiös nach 72 Stunden Aufenthalt im Eisschrank (mit Zusatz von 1% Yatren).

Für die **Übertragung der Masern** kommt praktisch der akut Kranke fast ausschließlich in Frage, u. zw. erfolgt die Übertragung offenbar durch die *Flügge*sche Tröpfcheninfektion. In Krankenanstalten kommt allerdings auch eine Übertragung aus Nachbarzimmern durch Dritte vor. Für die große Mehrzahl der Fälle von Masernansteckung ist aber ein direkter Kontakt mit Kranken erweisbar, abgesehen von seltenen, S. 159 und 160 erwähnten Vorkommnissen, die zu Täuschungen Anlaß geben können. *Wagener* behauptet sogar, daß der Kontakt

nur in geschlossenen Räumen zur Infektion führe. Über die Dauer der Infektiosität vom Beginn der Prodromi bis zum Abblassen des Exanthems wurde schon gesprochen.

Der ungemein gesetzmäßige Ablauf der Masern gab Anlaß zu mannigfachen Untersuchungen und Überlegungen über die Vorgänge, die uns die Klinik und damit die **Pathogenese des Krankheitsablaufs** verständlich machen. Vor allem war es die so streng begrenzte Inkubationsdauer von 9 (± 1) Tagen, die einen Vergleich mit anderen Vorgängen nahelegte. *v. Pirquet* und *Schick*, denen wir die grundlegenden Untersuchungen über anaphylaktische Vorgänge verdanken, war es schon aufgefallen, daß die Maserninkubation sich zeitlich vollkommen deckt mit der Inkubationsdauer der Serumkrankheit, der Variola und der Vaccine (sowie mit jener der vom Verfasser studierten Nirvanolkrankheit). Das führte zur Auffassung der Masern als einer Art anaphylaktischer Reaktion, eine Theorie, die in der Folge von zahlreichen Autoren beibehalten und ausgebaut wurde und immer wieder als grundlegend für das Verständnis der Masernpathogenese bezeichnet wird (*Moro-Keller, Degkwitz, v. Pfaundler*). Darnach würde der Organismus erst „durch die Einwirkung seiner specifischen Reaktionsprodukte auf die pathogene Substanz", nämlich den Erreger oder das artfremde Antigen, erkranken (*Moro*).

Alle diese „specifischen Reaktionskrankheiten" haben die streng normierte Inkubationsdauer von 9 Tagen gemeinsam. Es ist die Zeit, die der Körper artgebunden benötigt, um einen neuen specifischen Amboceptor gegen ein Antigen zu produzieren. Jedenfalls reagiert der Körper erst nach dem zeitlich normierten Abstoßen dieser Antikörper unter dem Bilde der Krankheit mit den Erregern ab. Mit dem Einsetzen dieser specifischen Reaktionskrankheit können merkwürdigerweise auch andere allergische Reaktionen neu aufflammen. So sah *Goebel* das Exanthem zuerst an der Stelle einer bis zu 12 Wochen vorher angelegten percutanen Tuberkulinprobe einsetzen. Auch das Nachfolgen eines anergischen Stadiums im Sinne einer antianaphylaktischen Phase mit dem eventuellen Nachfolgen eines „zweiten Krankseins" (vgl. S. 150) stimmt gut zu dieser Auffassung.

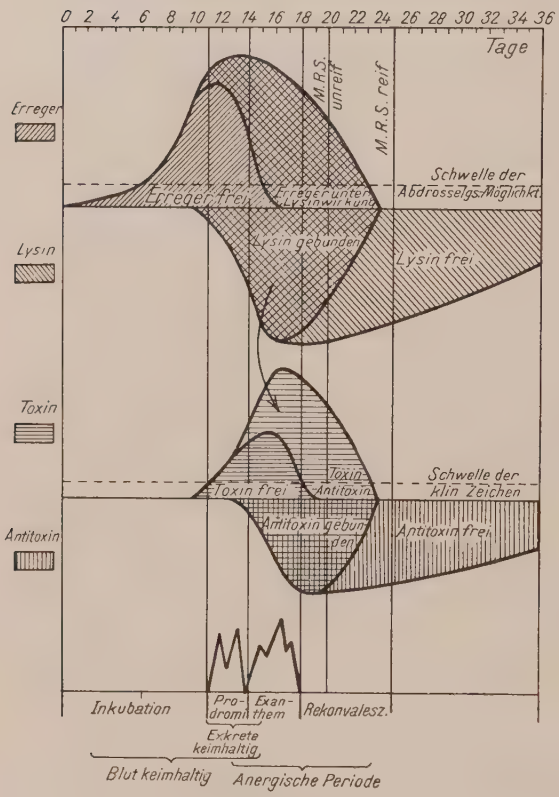
Das in Fig. 14 wiedergegebene Schema *v. Pfaundlers* gibt in heuristisch gedachter Form die Theorie des Ablaufs der Reaktionskrankheit Masern in den einzelnen Perioden in sehr anschaulicher Weise wieder. Insbesondere zeigt es die „Zweiphasigkeit der humoralen Masernabwehr", die uns alles im einzelnen Beobachtete verständlich macht.

Mit dem 1. Tag der Inkubation, d. h. nach erfolgter Ansteckung, erfolgt eine Vermehrung der Erreger, die sehr bald im Blute nachweisbar werden. Ihre Zahl überschreitet mit dem 6. Inkubationstag die „Schwelle der Abdrosselungsmöglichkeit" durch Rekonvaleszentenserum. Dicht vor dem Ausbruch der Prodromi um den 10. Tag des Prozesses wird specifisches, vom Körper gebildetes Lysin (Amboceptor) in zunehmend stärkerem Maße abgestoßen. Dieses reagiert sofort mit den Erregern, indem es diese zur Lösung bringt und damit Gifte aus ihnen frei macht. Durch die große Zahl der Erreger wird alles Lysin zunächst gebunden, der Vermehrung der Erreger ein Ende bereitet — sie sind vom 16. Tag nicht mehr nachweisbar. Im gleichen Maße, in dem Erreger gelöst und aus ihnen ein entzündungserregendes, ausschlagerzeugendes Gift („Apotoxin" *v. Pirquets*[1])

[1] Es würde sich hier um ein Gift handeln, das nicht nach Art der „primären Toxine" (Diphtherie) im Erreger vorgebildet vorhanden ist, sondern erst unter der Einwirkung der

frei wird und die „Schwelle der klinischen Zeichen“ überschreitet, setzt im Körper die Gegengiftbildung ein; diese ist also etwas verspätet gegenüber der Lysinbildung. Auch dieses Antitoxin ist zunächst vollkommen durch das laufend nachgebildete Toxin gebunden. Diese offenbar mit stärkstem Aufwand erfolgende Giftabwehr fällt zusammen mit der anergischen Phase, in welcher der Körper die Reaktionsfähigkeit gegen andere Angriffe einbüßt. Mit dem unter der Lysinwirkung erfolgenden Verschwinden der Erreger um den 16. Tag muß auch die Toxinbildung ausklingen, sie unterschreitet um den 18. Tag die „Schwelle der klinischen Zeichen“. Nach *Hecht* kann sie in manchen Fällen noch länger andauern. Es kommt dann zu langsamerer lytischer Entfieberung. Das zweite Kranksein (s. S. 150) ohne Organbefund würde sich dann als eine durch die anergische Periode vorübergehend verdeckte langdauernde Entfieberung dieses Typus darstellen. Lysin und Antitoxin werden nun vom Körper noch eine Weile weiter abgestoßen. Freies, d. h. nicht mehr an Erreger gebundenes Lysin ist um den 20. Tag bereits im Blute zu erwarten, wo freies Antitoxin noch fehlt. Die Antitoxinbildung muß im ganzen der Lysinbildung nachhinken, da erstere durch letztere erst ausgelöst wird. Hier entnommenes „unreifes Masernserum“ kann eine Schutzwirkung noch nicht besitzen, muß bei Injektion bei einem Infizierten im Gegenteil den Ausbruch der ganzen Reaktionskrankheit beschleunigen, wie *v. Pfaundler* in einem geeigneten Fall auch tatsächlich sah.

Fig. 14.




Schema zur Zweiphasigkeit der humoralen Masernabwehr. (Nach *v. Pfaundler.*)

Mit dem 25. Tag ist die ganze Reaktion beendet, im Serum ist noch freies Lysin, aber auch, u. zw. annähernd maximal, freies Antitoxin enthalten. Das hier entnommene Masernrekonvaleszentenserum ist „reif“, d. h. es entfaltet im Schutzversuch seine maximale Schutzwirkung (vgl. S. 173). Dieses reife Masernserum gibt dann auch, wie mehrere Autoren (*Debré* und Mitarbeiter, *W. Keller*) unabhängig voneinander nachgewiesen haben, das „Inhibitions“- oder „Aussparphänomen“; intracutan (nach *Keller* 20—2 Tage) vor Exanthemausbruch injiziert, verhindert es an der Injektionsstelle den Ausbruch des Exanthems, d. h. die durch Gifte des gelösten Erregers hervorgerufene toxische Entzündung. Würde es nur Lysin enthalten, so müßte im Gegenteil das Exanthem an dieser Stelle beschleunigt werden. (Das obengenannte „unreife Masernserum“ müßte also diese Exanthembeschleunigung durch Lyse der Erreger hervorrufen, worüber indes Untersuchungen noch ausstehen.)

Pathogenetisch erscheinen die Masern somit als eine specifische Reaktionskrankheit vom Typus allergischer

---

Lysine entsteht, weshalb *v. Pirquet* diese Bezeichnung eingeführt hat. Dieses Apotoxin trifft einen hinsichtlich Masernerreger bereits sensibilisierten Körper und führt dementsprechend analog einem Allergen (sekundärem Toxin) zur sofortigen Reaktion.

Reaktionen auf ein vom Körper selbst aus den Erregern freigemachtes Gift. Dem allergischen (anaphylaktischen) Stadium akuten Krankseins folgt dann ein anergisches, antianaphylaktisches Stadium, welches ebenso wie das Wiedererwachen der Allergie klinisch von ganz besonderer Bedeutung sich erweist.

## Immunbiologie der Masern.

(Das Verhalten des Einzelindividuums gegen Maserninfektion.)

### A. Verhalten des Ungemaserten bei Infektionsgelegenheit.

Der Neugeborene erkrankt selbst bei Infektionsgelegenheit nur äußerst selten an Masern. Dies hat besondere Ursachen. Diese Immunität des Neugeborenen ist nämlich eine passiv von der Mutter übertragene. Wir wissen das aus dem Umstande, daß die Immunität des Neugeborenen mit jener der Mutter übereinstimmt. Ist die Mutter ungemasert, so fehlt auch die Immunität beim Neugeborenen. „Ein Kind, dessen Mutter früher keine Masern durchgemacht hat, ist vom ersten Augenblick des Lebens für diese Krankheit empfänglich; es kann schon vor der Geburt an Masern erkranken" (*v. Pirquet*).

Intrauterine Masernübertragung kommt sicher vor. Meist führt sie zur Unterbrechung der Schwangerschaft; es sind aber Fälle bekannt, wo die Mutter in der Gravidität an Masern erkrankte und, ohne daß die Schwangerschaft eine Unterbrechung erfuhr, an der Zahl der kindlichen Herztöne die Miterkrankung des Kindes zu erschließen war. Oder die frühgeborenen Kinder kamen mit Masern zur Welt bzw. erkrankten in den allerersten Lebenstagen an Masern (eventuell gleichzeitig mit der Mutter). Verfasser hat selbst einen diesbezüglichen Fall beobachtet. Fälle einer angeborenen lebenslänglichen Immunität gegen Masern könnten sich zum Teil so erklären. Solche Fälle sind naturgemäß sehr selten und mit zunehmender großstädtischer Zivilisation werden sie immer seltener werden, da ja die Masern überhaupt nur vereinzelt bis ins Erwachsenenalter hinausgeschoben werden.

Etwa im Alter von 3—4 Monaten — bei Stillung vielleicht etwas später — beginnt diese passive Immunität allmählich abzuklingen.

Der für eine passive Immunität immerhin lange Bestand des Schutzes erklärt sich wohl dadurch, daß er durch artgleiche, ja bis zu einem gewissen Grade vielleicht sogar individualgleiche Immunkörper getragen war. Schon der Abbau passiv zugeführter artgleicher Immunkörper erfolgt, wie *Matthes* gelegentlich Studien mit Diphtherieserum zeigen konnte, erheblich langsamer als jener artfremder Immunkörper.

In diesem Übergangsalter eines noch teilweisen Masernschutzes kommen weitgehend abgeschwächte Masernfälle vor, wie nachstehender Fall zeigen mag:

Renate B. (Inf.-Nr. 137/29), 3 Monate gestillt, wird im Alter von 6½ Monaten in die Klinik aufgenommen, da sie, von zwei an Masern erkrankten Geschwistern (Schulkindern) angesteckt, seit 3 Tagen Schnupfen und rote Augen zeigt. Seit einem Tag bestehen Exanthem-

flecke im Gesicht, kein Fieber, kein Husten. Bei der Aufnahme besteht außer den katarrhalischen Erscheinungen ein ganz leichtes Masernexanthem in Form „nicht sehr zahlreicher, hinter den Ohren, an Stirne, Augengegend und über den Stamm verstreuter rundlicher, etwas erhabener roter Fleckchen". Keine Kopliks, kein Enanthem, Temperatur 37·4°. Das Exanthem wird auch in den nächsten Tagen nicht mehr stärker, sondern blaßt ab, Temperatur weiter dauernd unter 37°. Diagnose: Mitigierte Masern infolge noch teilweiser angeborener Immunität.

Mit dem Abklingen des mütterlichen Schutzes wird der Mensch etwa im Laufe des zweiten Lebenshalbjahres voll empfänglich für die Krankheit. Dies gilt für alle Völker und für alle Klimate; so zwar, daß mit erfolgter Infektion nahezu bei jedem Menschen die Erkrankung an Masern erfolgt.

Wir wissen das vor allem aus Beobachtungen über den Einbruch von Masern in eine undurchseuchte Bevölkerung, worüber bereits aus dem vorigen Jahrhundert sehr eingehende Beobachtungen vorliegen. Vor allem die durch *Panum* und *Hoff* gut studierten Epidemien der Faröerinseln von 1846 und 1875 waren hier aufschlußreich. Von den im Jahre 1875 vorhandenen 1634 Einwohnern waren 680 früher gemasert, bei der neuen Epidemie erkrankten 882 Personen. Von 1634 Einwohnern blieb somit nur ein Rest von 72 Personen (= 4·4%) ungemasert, darunter auch solche in Masernhäusern, also Personen, die der Infektion sicher ausgesetzt waren. Bei der von *Pfeilsticker* studierten Epidemie aus den Sechzigerjahren des vorigen Jahrhunderts in Hagedorn, einem Dorfe bei Tübingen, in dem seit 15 Jahren kein Masernfall aufgetreten war, erkrankten von den 197 Kindern unter 14 Jahren 185 (= 94%).

Für etwa 95% aller ungemaserten Menschen gilt somit der Satz, daß sie nach erfolgter Infektion unweigerlich und in typischer Form erkranken.

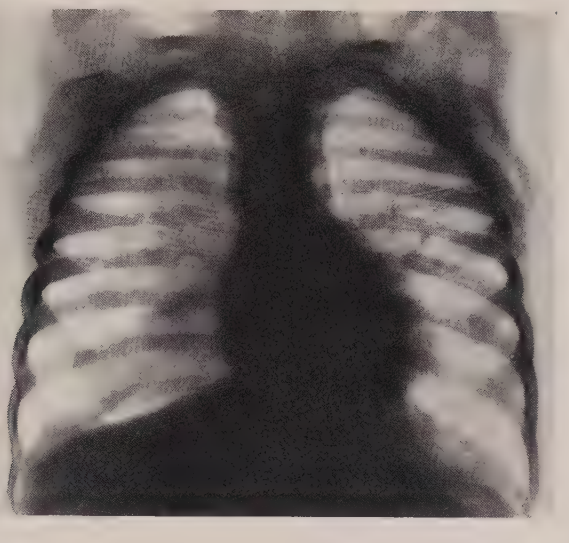
Der verbleibende kleine Rest von Nichterkrankung bei Infektionsgelegenheit wäre trotz seines geringen Anteils immunbiologisch von einigem Interesse. Soweit es sich um Kinder jenseits des Säuglingsalters handelt, für welche materne, diaplacentar übertragene Schutzstoffe nicht mehr anzunehmen sind, liegen darüber kaum Untersuchungen im einzelnen vor, doch läßt sich wohl sagen, daß dieser Rest aus Fällen verschiedener Ursachen sich zusammensetzt. Es wäre zu denken an:

1. Menschen mit aktiver Immunität infolge des obengenannten intrauterinen Überstehens von Masern. Dieses Vorkommnis ist aber zweifellos zahlenmäßig enorm selten.

2. Menschen mit angeborener, idiotypischer Unempfänglichkeit für Masern. Über ihr Vorkommen ist nichts Direktes bekannt. Man wird nur die Möglichkeit in Analogie zu anderen epidemiologisch sehr ähnlichen Krankheiten (Pocken) in Betracht ziehen können.

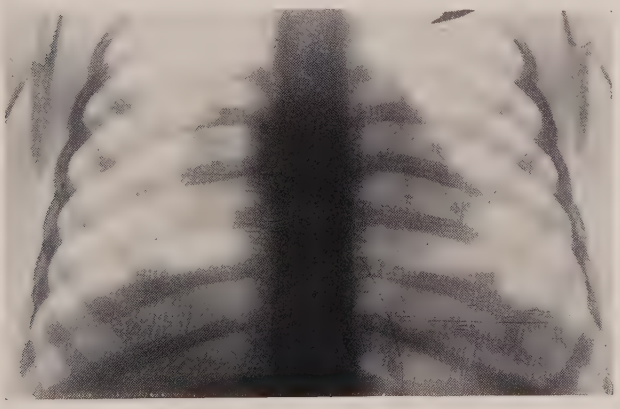
3. Menschen mit „temporärer Resistenz" (Immunität). Diese Fälle sieht der Kliniker kaum bzw. er kann sie an stationärem Material kaum feststellen. Dagegen erlebt sie der Hausarzt und der Arzt in der eigenen Familie. Nicht ganz selten wird dann gut beobachtet und vollkommen glaubhaft berichtet, daß in einer Familie alle Kinder bis auf eines an Masern erkrankten, obwohl dieses letztere dauernd mit den Erkrankten in Kontakt war, und daß es dann später, oft nach

Fig. 1.



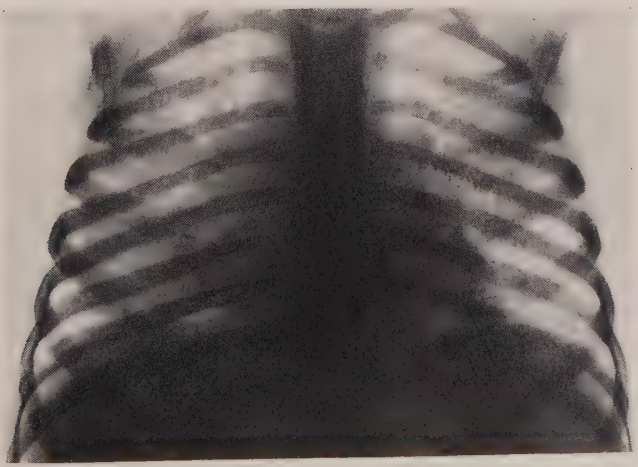
Paravertebrale Masernpneumonie mit Mediastinalemphysem und Emphysem der Hals- und Thoraxweichteile. (Univ.-Kinderklinik, Würzburg.)

Fig. 2*a*



Aktive Hilusdrüsentuberkulose (Juni 1927). (Univ.-Kinderklinik, Würzburg.)

Fig. 2*b*.



Miliare Aussaat, 3/4 Jahre später, nach Masern (März 1928). (Univ.-Kinderklinik, Würzburg.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

Jahren, gelegentlich einer Schulepidemie od. dgl. doch noch die Masern in typischer Weise durchmachte.

Wie kommt diese zeitweise Unempfänglichkeit zu stande? Können im Körper Sperrmechanismen entstehen, die ein Abreagieren des Organismus mit dem Masernvirus zeitweise unmöglich machen? Handelt es sich hierbei um eine durch unterschwelliges Abreagieren auftretende Immunität von kürzerem Bestande? Bei anderen Infektionskrankheiten (Diphtherie, Scharlach) ist diese Möglichkeit unterschwelliger Immunisierung („stiller Feiung") bekanntlich viel häufiger und praktisch von großer Bedeutung. Daß auch bei Masern eine unterschwellige Reaktion vorkomme, hat *Percy Stocks* unlängst durch statistische Untersuchungen wahrscheinlich gemacht. Kinder aus Häusern, in denen ein Masernfall vorgekommen war, erwiesen sich, ohne selbst Masern gehabt zu haben, in den folgenden zwei Jahren als weniger empfänglich für Masern wie Kontrollkinder aus masernfreien Häusern.

4. Es gibt bei bisher Ungemaserten zweifellos, wenngleich selten, „morbilli sine exanthemate", die bei nicht eingehender ärztlicher Untersuchung der Beobachtung einfach entgehen. Ihre Diagnose gründet sich auf den sicheren Nachweis eines Enanthems und *Koplik*scher Flecke gelegentlich typischer Masernerkrankungen in der Umgebung. Derartige Fälle sind auch bei älteren Kindern von einer ganzen Anzahl von Autoren meist typisch im Rahmen einer Familienepidemie beobachtet und in nicht zu leugnender Klarheit beschrieben worden.

### B. Verhalten des Gemaserten bei Infektionsgelegenheit.

Mit dem Überstehen der Masern erwirbt der Mensch in der Regel einen lebenslänglichen Schutz gegen die Erkrankung. Wir wissen das aus der Tatsache, daß Zweiterkrankungen an Masern etwas recht Seltenes sind und neuerdings haben wir in der passiven Übertragbarkeit dieser Schutzkörper bei der Masernprophylaxe nach *Degkwitz* sogar den experimentellen Nachweis dieser humoralen Immunität (s. später).

1. Daß Zweiterkrankungen an typischen Masern vorkommen, so selten sie auch sein mögen, ist heute nicht mehr zu bezweifeln. Wir treffen Gleiches übrigens ja bei allen anderen Infektionskrankheiten, so daß die Masern keineswegs in dieser Hinsicht isoliert stehen. Sichere Zweiterkrankungen sind von mehreren Autoren, auch vom Verfasser beschrieben. Dabei stützt sich die Diagnose nicht nur auf das klinische Bild, was immerhin täuschen könnte (vgl. die Differentialdiagnose), sondern es stützt sich auch auf epidemiologische Gesichtspunkte.

Hierfür nur zwei selbst beobachtete Beispiele. Der vom Verfasser beschriebene Fall wurde mit Masern auf die Masernabteilung aufgenommen und blieb dann aus äußeren Gründen 5 Wochen auf der Abteilung. In dieser Zeit wurden in dem gleichen Saal (von 9 Betten) fünf frische Masernfälle aufgenommen, ohne daß das Kind etwa neuerdings erkrankt wäre. $1^1/_2$ Jahre später erkrankte das gleiche Kind im Rahmen einer typischen Kindergartenepidemie erneut an Masern und wurde zum zweitenmal auf die Masernabteilung aufgenommen. — Eine andere Beobachtung betrifft das Kind eines Arztes, das vor einigen Jahren im Rahmen einer typischen Schulepidemie Masern durchgemacht hatte. Es wurde

später wegen Scharlach in die Klinik aufgenommen und erkrankte gegen Ende seiner Rekonvaleszenz gelegentlich einer Maserneinschleppung nach typischer Inkubation an zweiten voll ausgebildeten Masern.

2. Einen Übergang zu den gewöhnlichen Verhältnissen stellen dann die von einer Reihe von Autoren beschriebenen zweiten Masern von ganz abgeschwächtem Verlauf dar, die in der Regel nur im Rahmen einer Hausepidemie bzw. an ihrer Infektiosität erkannt werden. Meist kommt es nur zu katarrhalischen Erscheinungen mit etwas Fieber, zuweilen sieht man Kopliks und Enanthem ohne Exanthem (*Hochsinger, Nobel* u. a.). Besonders interessant in dieser Hinsicht sind die sorgfältigen Beobachtungen von *Wagener,* der bei einer Dorfepidemie gar nicht selten in Familien mit Masern solch abgeschwächte Formen beschreibt und der als Landarzt aus dem Nachbardorf in typischer Inkubation selbst an Schnupfen erkrankte und die Masern damit in nächster Generation in die eigene Familie einschleppte. Man wird das Vorkommen solcher Zweiterkrankungen natürlich nicht überschätzen dürfen, für manche Fragen einer unbekannten Maserneinschleppung oder einer „Übertragung durch Dritte" an diese Möglichkeiten aber denken müssen. „Es dürfte also eine ununterbrochene Reihe von Störungen bestehen, ausgehend von den Durchmaserten, bei denen die spätere Neuinfektion gar keine merklichen Erscheinungen hervorruft, bis zu dem entgegengesetzten Extrem, wo sie das typische Krankheitsbild nochmals hervorzurufen im stande ist" (*Wagener*).

3. Mehrfache Infektionen lösen aber auch ohne jede äußere Erkrankung im Körper erneute Immunitätsreaktionen aus, ganz so, wie wir es von anderen Infektionskrankheiten, vor allem von der Diphtherie, kennen. So wissen wir aus der Serumprophylaxe (vgl. später), daß das Serum von Personen, die einer Infektion mehrfach ausgesetzt sind, eine höhere Schutzkraft besitzt als sonstiges Erwachsenenserum. Diese Neuanfachung aktiver Immunstoffe durch wiederholte Infektionen ist vielleicht für das lebenslängliche Anhalten der Masernimmunität nicht ohne Bedeutung.

Allerdings ergab die Beobachtung der Masernepidemie auf Faröer vom Jahre 1846, daß eine Immunität nach Überstehen der Krankheit auch ohne späteren Erregerkontakt 65 Jahre lang erhalten bleiben kann, denn die Faröerinseln waren 65 Jahre von Masern verschont geblieben und bei der Neueinschleppung erwiesen sich alte, in der Jugend gemaserte Leute noch als immun. Anderseits zeigte diese Epidemie aber gerade auch, daß ohne Erregerkontakt eine Masernimmunität niemals spontan entstehen kann, denn ungemaserte Greise machten noch die Erkrankung durch.

## Epidemiologie und Soziologie der Masern.

(Das Verhalten der Bevölkerung gegen Maserninfektion.)

Die **Epidemiologie der Masern** wird entscheidend bestimmt durch folgende Umstände:

1. durch die hohe Infektiosität des Kranken zu einer Zeit, in der die Erkrankung noch nicht sicher festzustellen ist;

2. durch die sehr geringe Resistenz und Lebensdauer des Erregers außerhalb des menschlichen Körpers;

3. durch die allgemeine Empfänglichkeit des ungemaserten Menschen.

Der erste Umstand erleichtert die epidemische Ausbreitung der Infektion bei Anwesenheit Empfänglicher ungemein. Der zweite bringt es mit sich, daß Masern in einem Beobachtungsbecken auf lange Zeit vollkommen erlöschen können, sobald die Bevölkerung durchseucht, die Infektion also nicht mehr auf neue Empfängliche weitergegeben werden kann. Die allgemeine Empfänglichkeit hat zur Folge, daß die Erkrankung einen nur bei wenigen Infektionskrankheiten möglichen Umfang annehmen, einen maximalen Anstieg der Erkrankungsziffern zu Epidemien mit sich bringen kann.

Die allgemeine Durchseuchung einer abgeschlossen lebenden Bevölkerung, in welcher Masern seit längerer Zeit, etwa seit Jahrzehnten, fehlten, wurde schon S. 135 erwähnt.

Im kleinen sehen wir Gleiches fast alljährlich in Epidemien an den Sammelplätzen Ungemaserter, in Kindergarten und Schule. Der Ablauf solcher Epidemien bietet manche Besonderheit.

Werden Masern durch einen Fall (erste Generation) in die Abteilung eines Kindergartens eingeschleppt, so erkranken in der Regel sämtliche Ungemaserte bereits in zweiter Generation, u. zw. infolge der scharf begrenzten Maserninkubation etwa 11 Tage später. Eine dritte Generation fehlt nicht selten ganz oder betrifft nur wenige, der ersten Infektionsmöglichkeit zufällig oder infolge vorübergehender Abwesenheit entgangene Kinder.

Etwas anders verlaufen in der Regel die Schulepidemien. Der Einschleppungsfall steckt nur einige Kinder, oft nur die Klassennachbarn, in zweiter Generation an. Diese besuchen dann in der allerersten Zeit ihrer Prodromi infolge Unkenntnis der Gefahr noch die Schule. Die Folge ist, daß sich in der Schule plötzlich 3, 4, 5 Infektionsstreuer bewegen, die zur allgemeinen Infektion der übrigen Ungemaserten führen. Diese erkranken dann in dritter Generation, die Epidemie erreicht ihren Höhepunkt und bricht damit ab.

Der Unterschied im Epidemiegang in Kindergarten bzw. Schule erklärt sich ganz einfach durch den viel innigeren Kontakt sämtlicher Kinder eines Kindergartens oder einer Spielschule gegenüber dem Kontakt der Kinder einer Schulklasse. Besteht der Kindergarten aus mehreren Abteilungen, so dauert die Durchseuchung des ganzen Kindergartens naturgemäß ebenfalls länger. Die im allgemeinen langsamere Durchseuchung einer Schulklasse erweist sich praktisch von einiger Bedeutung, wie S. 177 noch auszuführen sein wird.

Diese Beobachtungen an einem hinsichtlich Empfänglichkeit im einzelnen übersehbaren Menschenmaterial lehren uns ganz allgemein: Zur Masernepidemie kommt es dann, wenn eine hinreichend große Zahl Empfänglicher Gelegenheit zur Infektion hat.

Für das nennenswerte Mitspielen dispositioneller Faktoren besitzen wir bis heute nicht den mindesten Anhaltspunkt. Wenn *v. Szontagh* zur Erklärung des raschen Anstieges der Erkrankungsziffern bei einer Masernepidemie noch eine besondere dispositionelle Komponente fordert, um dieses ganz plötzliche

Einsetzen zu erklären, so muß demgegenüber gesagt werden, daß Anhaltspunkte für eine solche Annahme nicht vorliegen. Wenn eine besondere allgemeine Disposition zu Masern erst auftreten müßte, um das plötzliche Einsetzen von Epidemien zu erklären, so müßten wir fordern, daß zu anderen Zeiten eben diese Disposition fehle, d. h. daß trotz Infektionsmöglichkeit Ungemaserte in größerer Menge nicht erkranken, um erst später, bei neuer Infektionsmöglichkeit (Epidemie) ihre Erkrankung durchzumachen. Es lehrt uns aber bis heute jede Erfahrung aus Hausepidemien, daß das Eindringen eines Keimstreuers nahezu zu 100% die Ungemaserten unbedingt durchseuchen läßt, sofern nur der Kontakt ein hinreichender war.

Empfängliche werden laufend durch den Geburtennachschub geliefert.

Hat sich aber einmal diese „hinreichend große" Anzahl Ungemaserter angesammelt, so ist es zunächst mehr oder minder Zufall, wann der Anstoß, die „Initialzündung" erfolgt, welche die Masse zur Durchseuchung bringt. Je größer diese Masse, um so wahrscheinlicher wird ihrerseits diese Erstinfektion, sofern endemische Masernfälle überhaupt vorhanden sind, wie es in Städten stets der Fall ist, und um so stärker wird auch die über kurz oder lang erfolgende Infektion um sich greifen können und ein Hochschnellen der Erkrankungsziffern verursachen.

Dieses dem Zufall überlassene Aufflammen von Masernepidemien gilt nachweisbar für kleine Orte, in denen die Masern nach Ablauf der Epidemie wieder vollkommen aussterben und erst wieder von neuem eingeschleppt werden müssen, um — ganz wie im Modellversuch von Schule und Kindergarten — die Initialzündung für eine neue Epidemie zu geben. So kommt es bald nach 2, bald nach 3 Jahren, bald später zu Epidemien verschiedenen Umfanges.

Viel komplizierter werden scheinbar die Verhältnisse in Städten, in denen die Masern nie aussterben, sondern eine Endemie in Form sporadischer, durch den Geburtennachschub laufend gelieferter Fälle weiterglimmt, um dann von Zeit zu Zeit in epidemischen Wellen aufzuflammen. Dann zeigt sich in jedem solchen Beobachtungsbecken größeren Stils, daß die Kurve der in den einzelnen Monaten erfolgenden Erkrankungszahlen wellenförmig Maxima und Minima aufweist, u. zw. haben verschiedene Beobachtungsbecken verschiedene Typen dieses wellenförmigen Verlaufs, wie das *Schütz* eingehend gezeigt hat. Es gibt solche mit einem Jahresgipfel zumeist im Winter oder auch im Frühjahr, es gibt andere mit zwei Jahresgipfeln und es gibt endlich solche mit einem sehr schwachen Wellengang. Jedes Beobachtungsbecken hat hier sozusagen seine eigene Gesetzmäßigkeit. Diese Gesetzmäßigkeit zeigt sich indes, wie *Schütz* nachwies, nur im Durchschnitt vieler Jahre. Untersucht man den Verlauf Jahr für Jahr, so finden sich viele Ausnahmen und *Schütz* sowohl wie frühere Untersucher (*Prinzing*) haben eine befriedigende Erklärung dieser Erscheinung abgelehnt. Ich glaube aber, daß die Erklärung dieser Tatsachen doch, wie ich bereits früher ausgeführt habe, nicht so schwierig ist.

Die Ungemaserten werden durch den Geburtennachschub in ziemlich gleichmäßigem Tempo geliefert und es wird, wie schon erwähnt, nach einer gewissen Zeit ihre Menge eine hinreichend große geworden sein, um einen epidemischen Anstieg von Erkrankungen überhaupt zu ermöglichen. Im gleichen Tempo werden

auch Kinder, die bisher im Elternhaus gehütet waren, durch den Schuleintritt sozial und damit einer Ansteckung zugänglicher. Die Initialzündung geht von einem der stets vorhandenen sporadisch endemischen Fälle aus. Sie wird zunächst „zufällig" erfolgen. Dieser Zufall wird aber zu verschiedenen Zeiten wahrscheinlicher, zu anderen unwahrscheinlicher sein. Wahrscheinlicher ist er etwa in Zeiten der Einschulung, wo der Kontakt von Kindern plötzlich ansteigt, unwahrscheinlicher etwa in Zeiten der Ferien. So wird jeder Monat des Jahres seine eigene, statistisch aus dem Durchschnitt vieler Jahre sich ergebende Wahrscheinlichkeit für Masernepidemien besitzen, die vorwiegend bestimmt wird durch die im Laufe eines Jahres cyclisch sich ändernden Kontaktverhältnisse der Menschen (Jahreszeiten — Witterung — Schule — Ferien u. v. a.). Ob der Zufall nun aber im Einzelfall der vorhandenen Wahrscheinlichkeit Recht gibt oder nicht, wird einmal so, im anderen Jahre anders entschieden werden. Ja, in manchen Jahren wird dieser Zufall sogar zu einer Zeit geringerer Wahrscheinlichkeit sich ereignen und so eine scheinbare Durchbrechung des Gesetzes vortäuschen.

Was uns als „Gesetz der großen Zahl" der Durchschnitt eines längeren Zeitraumes statistisch lehrt, das wird sozusagen zur unmittelbaren Wirklichkeit in Weltstädten. Sie stellen epidemiologisch gleichsam eine Anzahl nebeneinanderliegender Städte dar, in denen der epidemiologische Zufall im oben angedeuteten Sinne waltet. Was die Zusammenfassung längerer Zeitspannen für mittlere Städte als Gesetzmäßigkeit liefert, das liefert für Weltstädte der laufende Durchschnitt. Das flackernde epidemische Geschehen in den einzelnen Bezirken zeigt dann zusammengefaßt sein Gesetz der großen Zahl in einer ungemein scharfen Ausprägung. Noch im vorigen Jahrhundert gab es Unterschiede in dem Tempo der Masernepidemien unter den großen Städten. So fand *Fleischmann* für Wien Perioden von 2 Jahren, *Foerster* für Dresden solche von 2—4 Jahren, *Ranke* für München 2—$2^1/_2$ Jahre, *Schütz* für Hamburg 2 Jahre und *Spiess* für Frankfurt 3 Jahre. Heute haben Berlin, New York, Chicago in fast strengem Rhythmus jedes zweite Jahr ihren epidemischen Anstieg von Masernerkrankungen.

So ist die Epidemiologie der Masern heute selten klar und durchsichtig zu erfassen, wodurch die Masern auch in dieser Hinsicht eine Sonderstellung genießen, die sie nur mit ganz wenigen Infektionskrankheiten teilen.

Auf eine weitere epidemiologische Erscheinung, die „Präzession der Durchseuchung" wird später noch einzugehen sein (s. S. 169).

Angaben über die **Bedeutung der Masern für das Volksganze** werden ungemein erschwert durch das Fehlen einer sorgfältigeren Masernstatistik. Von deutschen Bundesstaaten besteht eine Anzeigepflicht für Masern heute nur mehr in Lübeck und Hamburg (nach der neuesten Zusammenstellung von *Rapmund* nur mehr für Lübeck). Für die übrigen Staaten besteht zum Teil noch eine „beschränkte Anzeigepflicht", d. h. bei besonders schweren Epidemien kann von den Polizeibehörden die Anzeige gefordert werden. *Schütz*, der mit großer Sorgfalt die Masernstatistik bearbeitet hat, kommt zu dem Ergebnis: „bezüglich der Zuverlässigkeit der Meldungen von Erkrankungen läßt sich sagen, daß in der Regel

mit der 4—5fachen Menge der gemeldeten Fälle gerechnet werden kann. Je leichter der Verlauf, um so geringer die Zahl der Meldungen". Das bringt in die Morbiditätsstatistik eine Unsicherheit, die nahezu einer Unbrauchbarkeit gleichkommt.

Die Zahl der durchschnittlich pro Jahr in Deutschland erfolgenden Masernfälle läßt sich annähernd berechnen. Von den ca. 62 Millionen Einwohnern Deutschlands entfallen auf Kinder unter 15 Jahren derzeit etwa 28%, das sind 17·3 Millionen. Diese Zahl wird nach dem früher Gesagten innerhalb 15 Jahren zu etwa 90% durchseucht; es erfolgen also in Deutschland pro Jahr durchschnittlich 1 Million Erkrankungen an Masern. Diese Zahl allein demonstriert schon sehr eindringlich die Bedeutung der Masern für das Volksganze. Man braucht sich nur zu vergegenwärtigen, welchen wirtschaftlichen Aufwand diese 1 Million Fälle pro Jahr verlangen. Der Anteil Masernkranker unter den in deutschen Krankenanstalten Verpflegten ist freilich, absolut betrachtet, kein sehr hoher, 1908/10 betrug er 3·42‰ (gegen 1·92‰ in den Jahren 1877/79) (*Schlossmann*).

Immerhin betrugen die Zugänge an Masernfällen in allgemeinen Krankenhäusern Deutschlands:

| 1923 | 1924 | 1925 | 1926 |
|---|---|---|---|
| 9353 | 2634 | 11.962 | 6668 |

Das sind 7654 Fälle im Durchschnitt der letzten Jahre. Da es sich hierbei wohl durchweg um schwerere Fälle handeln wird, die überhaupt ins Krankenhaus kommen, so wird man eine durchschnittliche Verpflegszeit von mindestens 3 Wochen, rund 20 Tagen, ansetzen dürfen. Das ergibt 153.080 Masernverpflegstage pro Jahr. *Schlossmann* errechnet für „einen Verpflegstag in einer guten Infektionsklinik bei korrekter Feststellung aller Ausgaben, also auch der für Verzinsung und Amortisation des Anlagekapitals, für die allgemeinen Verwaltungsspesen u. s. w." Mindestkosten von 12 Mark. Dabei ist noch nicht miteinkalkuliert die Unrentabilität von Betten auf Infektionsabteilungen, die zwar aus Gründen öffentlicher Hygiene bereitgestellt sein müssen, nur einen Bruchteil des Jahres aber belegt sind. Nach dieser Rechnung ergibt sich ein jährlicher Mindestaufwand für Masern in öffentlichen deutschen Krankenanstalten von 1·84 Millionen, d. h. knapp 2 Millionen Mark. Bedenkt man, daß ein großer Teil dieser Kosten aus öffentlichen Mitteln (Wohlfahrtspflege und Krankenkassen) bestritten werden muß, so sind die Masern in wirtschaftlicher Hinsicht also nicht gerade zu vernachlässigen.

Ungleich schwerwiegender sind aber die Verluste an Menschenleben. Leider steht auch für die Masernmortalität keine verlässige Statistik zur Verfügung. Es wurde oben schon gesagt, daß die Masern als primäre Krankheit nur selten tödlich verlaufen, daß sie dagegen auf dem Umwege der Bronchopneumonie das Leben bedrohen. Das bringt es mit sich, daß in den Leichenschauscheinen und damit in den Mortalitätsstatistiken nur ein Bruchteil der wirklich den Masern zur Last zu legenden Todesfälle als solche zur Buchung kommen. Eine große Mehrzahl verbirgt sich unter den Rubriken Pneumonie, Krämpfe, Herzschwäche.

Aus diesem Grunde wäre es besonders wichtig, wenn als Leichenschauer tätige Ärzte alle auf Masern zurückgehenden Todesfälle in den Leichenschauscheinen und -registern als solche in der Diagnose kenntlich machten („Masernpneumonie" u. dgl.), sie also nicht etwa bloß als „Bronchopneumonie" buchten. (Gleiches gilt übrigens auch für die Pertussistodesfälle). Erst dann würden die Masern auch seuchenstatistisch ihr wahres Gesicht erhalten.

Immerhin hat *Debré* aus der Statistik zusammengestellt, daß von 1900 bis 1910 in Europa (unter Ausschluß von Rußland und den Balkanstaaten) über 700.000 Todesfälle an Masern gemeldet wurden. In Belgien, Schweiz, Dänemark, Schweden, Norwegen, Österreich und Großbritannien wurden 1906—1910 zusammen 133.175 Maserntodesfälle gebucht. Diese Zahlen mögen zunächst erstaunen. Jedenfalls beweisen sie allein schon, daß wir keinerlei Recht haben, die Masern als „harmlose Kinderkrankheit" zu betrachten, die einer weiteren Aufmerksamkeit nicht lohne.

Das wahre Gesicht der Masern sieht nicht der Hausarzt oder der Arzt gutsituierter Kreise; nur der Armenarzt, der Fürsorgearzt und der Arzt proletarischer Kreise kennt und fürchtet die Masern. „Man könnte fast sagen, es gibt zweierlei Masern, die gutartigen Masern der Landkinder und der Kinder der wohlhabenden Stadtbevölkerung und die schweren Masern armer Vorstadtkinder der Großstädte, der Kinder übervölkerter Wohnungen — vor allem der Kleinkinder" sagt *Debré*.

Aus welchem Lebensalter die Masern ihre Opfer fordern, wissen wir durch eine Anzahl sorgfältiger Statistiken über die Letalitätsverhältnisse der Masern in den verschiedenen Altersstufen.

Letalität der Masern.

| Autor | Todesfälle auf 100 Erkrankungen im Alter von Jahren | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0–1 | 1–2 | 2–3 | 3–4 | 4–5 | 6–10 | 11–15 | 16–20 | 21 und darüber |
| *v. Pfaundler* . . . . | 23 | ← 4·5 → | | | | 0·5 | ← 0·3 → | | |
| *Klotz* . . . . . | 32 | 13 | 4 | 1·5 | 0·8 | ← 0·14 → | | | |
| *Wolfring* . . . . . | 13·5 | 11·1 | ← 3·2 → | | | 1·1 | 0·0 | 0 0 | 4·2 |
| *Lotz* . . . . . | 16·3 | 13·6 | ← 2·0 → | | | 0·3 | 0·5 | 0·0 | 0·7 |
| *Ewald* . . . . . | 45 | ← 25 → | | | | ← 1·5 → | | 0·0 | 0·1 |

Wir sehen also, daß ganz allgemein die Gefährdung durch Masern mit zunehmend jüngerem Lebensalter enorm ansteigt, daß die Masern vor allem im Säuglings- und Kleinkindesalter ihre Opfer fordern.

Die Ursachen dieser hohen Masernletalität des frühen Kindesalters sind mehrfacher Art. Soweit sie nicht durch Milieuverhältnisse exogen bedingt sind (s. später), kommen zwei Umstände in Betracht:

1. Das Kleinkind neigt an sich zu Bronchopneumonien, zum Teil wohl infolge Fehlens einer relativen Immunität gegen Infektionen mit Pneumo-, Strepto- und Staphylokokken. Es hatte in den wenigen Jahren seines Lebens noch nicht Gelegenheit zum Erwerb dieser Immunität.

Diese Auffassung findet eine Bestätigung in den Erfahrungen an Truppenlagern der Vereinigten Staaten während des Weltkrieges. Die vielfach ungemein dünne Besiedelung der Vereinigten Staaten brachte es mit sich, daß Soldaten in großer Anzahl ungemasert in Lagern konzentriert wurden. Masernepidemien waren dann von ungemein schweren septischen Pneumonien gefolgt, die eine erschreckende Letalität zeigten und in der übrigen Bevölkerung ganz ungewohnt waren. Ganz gleiche Erfahrungen hat man auch bei der modernen Sklaverei einer Deportation von Naturvölkern in Arbeiterkolonien (Panamakanal u. a.), sowie in der aus Kolonialtruppen bestehenden französischen Armee gemacht. Bei letzterer rangieren „Masern" als Todesursache sogar an zweiter (!) Stelle.

Diese Menschen erweisen sich selbst als Erwachsene noch widerstandslos gegen die für uns gewohnten Kokkeninfektionen, da sie an diese Folgen unseres modernen dichten Milieus nicht gewöhnt waren.

2. Im Kleinkindesalter treffen die Masern vielfach auf einen Organismus, der durch die in diesem Lebensalter so verbreitete Rachitis widerstandsloser gegen bronchopneumonische Komplikationen ist. *v. Pfaundler* hat berechnet, daß der Rachitiker im Anschluß an Masern dreimal häufiger an Bronchopneumonie erkrankt wie der Nichtrachitiker und daß ein an Pneumonie erkrankter Rachitiker seiner Pneumonie etwa doppelt so häufig erliegt als ein pneumonischer Nichtrachitiker. Die Wahrscheinlichkeit, an einer Masernpneumonie zu sterben, versechsfacht sich somit für das rachitische Kind. Diese erhöhte Gefährdung kommt beim Rachitiker durch die infolge Weichheit des Thorax erhöhte Neigung zu einer Insuffizienz des Atemapparates zu stande.

Aus einer Anzahl von Masernstatistiken wurde erschlossen, daß in den letzten Jahrzehnten eine nicht unerhebliche Abnahme der Masernletalität erfolgt sei. Dieser Rückgang ist sicher nicht durch eine Änderung der primären Masernerkrankung selbst bedingt, wie manchmal angenommen wurde, sondern es handelt sich wohl um ein Seltenerwerden der Komplikationen infolge Abnahme der Rachitisverbreitung bzw. um einen günstigeren Verlauf dieser Komplikationen infolge besserer Pflegeverhältnisse (Geburtenrückgang), stärkerer Hygienisierung des täglichen Lebens und besserer ärztlicher Versorgung.

Die wirkliche Altersverteilung der Masernerkrankungen kennen wir ebenfalls nur aus einzelnen Statistiken. Ich führe als Beispiel folgende an:

Altersverteilung der Masernerkrankungen.

| Autor | Material | Von 100 Erkrankungen an Masern entfielen auf die Altersstufen | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0–1 | 1–5 | 6–10 | 11–15 | über 15 |
| *Feer* . . . . . | Basel 1885–1891 | 6·8 | 49 | 38 | 4·0 | 3·2 |
| *Schütz* . . . . . | Lübeck 1908–1919 | 2·4 | 43·9 | 48·9 | 2·1 | 2·7 |
| *Prausnitz* . . . . | Graz 1905–1908 | 4·5 | 36·8 | 50·6 | 5·1 | 3·0 |

In unseren endemisch durchseuchten Gebieten bleibt dieses Verhältnis im Prinzip wohl überall das gleiche, d. h. von sämtlichen Masernfällen werden

immer mindestens 40—50% auf die ersten 5 Lebensjahre entfallen. Bei der durchweg hohen Letalität dieser Jahrgänge läßt sich schätzungsweise sagen, daß die Annahme einer durchschnittlichen Masern gesamtletalität von 3% wohl nicht zu hoch, eher zu niedrig gegriffen sein dürfte. Das bedeutet aber, daß in Deutschland bei rund einer Million Erkrankungen jährlich etwa 30.000 Todesfälle an Masern erfolgen. Bei dem derzeit herrschenden Typus der kindlichen Infektionskrankheiten konkurriert als kindliche Todeskrankheit in der Mehrzahl der Länder heute fast nur der Keuchhusten mit den Masern.

Die hohe Letalität junger Kinder wirkt sich dann naturgemäß an den Mortalitätsziffern aus, wie sie in Statistiken über die Verteilung der Maserntodesfälle auf die verschiedenen Altersstufen übereinstimmend gefunden wurde.

Altersverteilung der Maserntodesfälle.

| Autor | Material | Von 100 Maserntodesfällen entfielen auf die Altersklassen | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 0–1 | 1–5 | 6–15 | über 15 |
| *Bartels* . . . . | Kiel 1860 | 17·9 | 51·2 | 28·2 | 2·6 |
| *Outzen* . . . . | Kiel 1890–1919 | 32·9 | 62·0 | 4·8 | 0·7 |
| *Reder* . . . . . | Flüchtlingslager Gmünd | 25·2 | 46·8 | 13·1 | 1·7 |
| *Schütz* . . . . | Schleswig 1876 und 1879–1894 | 29·0 | 63·0 | 7·5 | 0·5 |
| *Roca* . . . . . | Toulouse 1892–1911 | 26·6 | 64·6 | 6·8 | 2·2 |
| *Oesterlen* . . . | England 1858/59 | 16·2 | 73·9 | 8·9 | 0·9 |

Hier ist nun noch auf eine andere, vor allem durch *v. Pfaundler, Degkwitz, de Rudder* studierte epidemiologische Erscheinung der Masern von außerordentlicher praktischer Bedeutung einzugehen, eine Erscheinung, die Verfasser die „Präzession der Durchseuchung“ genannt hat. Es wurde bereits gesagt, daß der Ungemaserte in der Regel erkrankt, wenn er erstmalig Gelegenheit zur Infektion hat. Eine Altersklasse wird also von Masern um so früher betroffen, sie wird um so rascher durchseuchen, je größer die Wahrscheinlichkeit einer Ansteckung für diese Altersklasse ist. Da die Ansteckung durch Krankheitskandidaten erfolgt, deren Erkrankung noch nicht erkennbar ist, so wird für ein Kind ganz allgemein die Ansteckung um so wahrscheinlicher, je dichter das Milieu ist, in welchem das Kind aufwächst, je früher das Kind „sozial“ wird. Denn mit je mehr Menschen, vor allem Kindern, ein Kind laufend in Berührung kommt, um so wahrscheinlicher wird es, daß eines Tages sich darunter ein Prodromalkranker befindet. So kommt es ja schon, daß die Masern bei uns fast durchweg eine „Kinderkrankheit“ sind, was sie ihrer Natur nach keineswegs zu sein brauchen. In unserem Milieu hat eben nahezu jeder Mensch bereits als Kind Gelegenheit zur Infektion. Die Ansteckung wird also im Durchschnitt um so früher erfolgen, je dichter das Milieu überhaupt ist, in dem das Kind heranwächst. Mit zunehmend dichterem Milieu erfolgt also eine Ver-

schiebung des Erkrankungsalters nach zunehmend jüngeren Jahrgängen, eine Präzession der Durchseuchung.

Da unsere großstädtische Zivilisation aber gerade mit der genannten Milieuverdichtung vor allem in proletarischem Milieu einhergeht, so bedingt sie automatisch diese Präzession der Durchseuchung. Die Masern werden so mit fortschreitender Zivilisation infolge der damit verbundenen Milieuverdichtung von praktisch zunehmend größerer Bedeutung. Sie sind das Schulbeispiel für den Typus der „Zivilisationsseuchen" (*Degkwitz, de Rudder*), zu denen aus ganz gleichen Gründen, abgesehen von einigen harmlosen Infektionskrankheiten, auch Pertussis, Diphtherie und Scharlach zählen.

Ganz abgesehen davon also, daß die Pflege und ärztliche Versorgung kranker Kinder in proletarischem Milieu eine schlechtere ist und daß eine Masernerkrankung infolge der Rachitishäufigkeit hier gefährdetere Kinder antrifft, muß die genannte Verschiebung des Erkrankungsalters in zunehmend jüngere Jahrgänge die Mortalitätsverhältnisse der Masern verschlechtern. Das geht auch aus statistischen Erhebungen hervor:

Auf 1 Million Einwohner starben nach *Debré* 1906–1913 an Masern

| | |
|---|---|
| in Gemeinden unter 5000 Einw. | 66 |
| in franz. Städten von 5000–30.000 Einw. | 104 |
| in franz. Städten von 30.000–1,000.000 Einw. | 164 |
| in Paris | 235 |

Obwohl die Berechnung auf die Gesamtbevölkerung erfolgte, die jüngeren Altersklassen von Paris aber, wie in allen Großstädten, schlechter besetzt sind wie auf dem Lande, zeigt sich diese enorme Steigerung der Mortalität an Masern mit zunehmend dichterem Milieu. Gleiches ergibt sich aus einer Sonderstatistik über Paris, wo $^9/_{10}$ aller Maserntodesfälle Kinder unter 5 Jahren betreffen.

Auf 10.000 Kinder unter 6 Jahren starben in Paris (*Debré*)

| | |
|---|---|
| in den 2 reichsten Bezirken | 5·84 |
| in den übrigen Bezirken | 16·66 |
| in den 3 ärmsten Bezirken | 21·66 |

## Bekämpfung und Seuchenhygiene der Masern.

### a) Individualprophylaxe.

Ein Kampf durch irgendwelche Desinfektionsmaßnahmen scheidet bei der Widerstandslosigkeit des Erregers außerhalb des menschlichen Körpers vollkommen aus.

Praktisch stellt der Kranke die Infektionsquelle dar, wie oben schon ausgeführt wurde. Die klassische Methode einer Ansteckungsverhinderung durch Isolierung des Kranken kann daher auch bei Masern versucht werden. Man wird sich, wo sie überhaupt durchführbar ist, um so leichter zu ihr entschließen, als sie ja unter allen Umständen eine harmlose und billige Methode des Kampfes darstellt. Sie kann im Einzelfalle wertvolle Dienste leisten. Der streng gesetzmäßige Verlauf der Masern erleichtert sie in vielen Punkten.

Ja durch eine 14tägige Weltquarantäne sämtlicher Masernfälle müßten sich, wie *v. Pirquet* in seinem natürlich nur utopisch gedachten Vorschlag ausgeführt hat, die Masern sogar endgültig aus der Welt schaffen lassen. Denn wo ein Erreger nicht während der kurz bemessenen Infektiosität eines Krankheitsfalles auf Empfängliche weitergegeben werden kann, stirbt seine eigene Generation aus.

Über Versager der Isolierung wird man sich aber nach dem über Infektiosität des Kranken Gesagten nicht wundern dürfen. Nicht selten kommt man mit der Isolierung eben zu spät, weil die Prodromalsymptome in den ersten Tagen die Diagnose nicht ermöglichten und die Übertragung erfolgt ist, bevor man an ihre Möglichkeit überhaupt dachte.

Vor der Einführung der immunbiologischen Schutzmethode stand man einer Maserneinschleppung auf Krankenabteilungen durch während der Inkubation aufgenommene Kinder somit nicht selten hilflos gegenüber.

Es war daher ein glücklicher Gedanke, als *Degkwitz* 1919 versuchte, die von einem Masernkranken aktiv gebildeten humoralen Schutzstoffe in Gestalt des Rekonvaleszentenserums zu einem systematischen Masernschutz zu gebrauchen. *Degkwitz* hat seine Methode bis ins Einzelne ausgearbeitet veröffentlicht, sie hat in den folgenden 10 Jahren Tausende von Nachprüfungen bestanden, die im übrigen kaum Wesentliches hinzuzufügen hatten. Bei der heute allgemeinen Anerkennung, die die Methode gefunden hat, muß sie im einzelnen ausgeführt werden, umsomehr, als ihre Wirksamkeit von manchen technischen Einzelheiten abhängt. Ich folge dabei im wesentlichen einer schon andernorts gegebenen Darstellung.

Die **Immunisierung mit Masernrekonvaleszentenserum** (M. R. S.) kann sein:

1. eine passive durch Injektion bei einem gefährdeten, aber noch nicht angesteckten Kind;

2. eine aktive bzw. kombinierte, wenn die Ansteckung bereits erfolgt war.

Bei der rein passiven Immunisierung wird dem Kinde durch Injektion von M. R. S. ein passiver Schutz mitgeteilt, der aber, wie alle passiven Immunisierungen, von begrenzter Dauer ist. Da es sich um arteigenes Serum handelt — weshalb übrigens auch kaum Serumkrankheiten vorkommen können — hält dieser Schutz zwar wohl etwas länger als beispielsweise der nach prophylaktischer Diphtherieserumeinspritzung, immerhin ist er wohl in der Regel nach 3—4 Wochen wieder vollkommen abgeklungen und das Kind neuerdings für Masern empfänglich. Die Injektion ist also, ganz wie bei der Diphtherie gebräuchlich, nur für den Fall der Gefahr erfolgt, und das Ergebnis insofern nicht voll befriedigend, als es sich um eine Prophylaxe für die allernächste Zeit gehandelt hat.

Anders bei der kombinierten Immunisierung. Hier reagiert der Körper aktiv mit bereits aufgenommenen Erregern ab. Dabei kann die Immunisierungsreaktion unter dem Schutze des Serums ganz unterschwellig, d. h. ohne sichtbare Krankheitszeichen verlaufen, indem der Ausbruch der Krankheit nach erfolgter Ansteckung durch die Injektion verhindert wird, oder sie kann noch eben über der Schwelle der Gesundheit in Form einer bis zur Ungefährlichkeit abgeschwächten Erkrankung verlaufen. Diese aktive Komponente wird um so intensiver sein, je intensiver einerseits die Ansteckung war, d. h. je mehr Erreger in den Körper eingedrungen waren, anderseits je später (innerhalb der weiter

unten angegebenen Grenzen) die Seruminjektion erfolgte. Je nach diesen Umständen kann der Schutz dann Monate bis Jahre anhalten. Diese Methode ist somit in ihrem Endergebnis ungleich günstiger als die passive Immunisierung. Freilich wird man im Einzelfall nicht immer mit Sicherheit sagen können, ob eine Ansteckung bereits erfolgt ist oder ob eine Gefährdung (etwa bei Masern in gleichem Hause oder in der Nachbarschaft) vorliegt. Nur wenn ein Kind, wenn auch nur für kurze Zeit, in engerem Kontakt mit einem Infektionsstreuer sich befand, ist eine Ansteckung bei der hohen Kontagiosität der Masern mit Sicherheit anzunehmen. Liegt diese Sicherheit aber nicht vor, so ist für den Einzelfall umsomehr in Erwägung zu ziehen, ob man nicht zum Zwecke einer kombinierten Immunisierung eine kräftige Ansteckung bewußt herbeiführen soll, indem man das zu schützende Kind auf einige Zeit in engem Kontakt mit der Infektionsquelle bringt und dann schützt. Befindet sich die Infektionsquelle sogar im gleichen Haushalt, so wird man daher ungemaserte Kinder, soferne M. R. S. zur Verfügung steht, gar nicht isolieren. Im Gegenteil setze man die Kinder ruhig noch einer kräftigeren Infektion aus, indem man sie für einige Zeit (eine halbe Stunde) zu dem Erkrankten ins Bett bringt. Man kann dann den Ausbruch der Krankheit verhüten, indem man zum Zwecke einer kombinierten Immunisierung ziemlich spät innerhalb der überhaupt für die Schutzwirkung zulässigen Zeit, also etwa am 5. oder 6. Inkubationstag spritzt („Spätdrosselung“ nach *v. Pfaundler*).

Was die zweite Möglichkeit der aktiv-kombinierten Immunisierung, nämlich die Immunisierung durch „mitigierte Masern“ betrifft, so unterscheidet sie sich von der vorigen nur graduell. Man läßt hier den Körper bereits überschwellig mit dem Maserngift abreagieren, indem man eine etwas kleinere Serumdosis als die zum völligen Schutz nötige (etwa $^4/_5$ bis $^3/_4$) zur Injektion wählt („Halbdrosselung“ nach *v. Pfaundler*). Man schwächt die Masern bis zur Gefahrlosigkeit ab und gibt ihnen nach außen das Wesen einer harmlosen kurzdauernden Unpäßlichkeit.

Solche mitigierte Masern können bis zur Unkenntlichkeit entstellt sein; man diagnostiziert sie oft nur bei genauer Beobachtung (Fieberzacken, Exantheme von spärlicher Ausbildung und kurzer Dauer ohne Fieber, katarrhalische Erscheinungen ohne Exanthem, *Koplik*sche Flecke allein oder mit etwas Fieber u. dgl. kommen innerhalb einer eventuell etwas verlängerten Inkubation hier vor). Diese mitigierten Masern hinterlassen aber dennoch einen zum mindesten jahrelangen Schutz.

Welche Methode der Arzt im Einzelfalle wählen wird, die der Spät- oder die der Halbdrosselung, wird von den jeweiligen Umständen abhängen. Mitigierte Masern sind nämlich ungeschwächt infektiös, sie können den Ausgangspunkt einer neuen Generation von Masern innerhalb einer Epidemie oder den Ausgangspunkt einer neuen Epidemie bilden. In Anstalten wird man sie daher tunlichst vermeiden. Für den Hausarzt dagegen liegen die Fälle anders, hier können die mitigierten Masern zur Methode der Wahl werden. Nur tuberkulös bereits infizierte Kinder mögen eine Kontraindikation zu dieser letzteren Methode bilden. Wenigstens liegen Beobachtungen vor (*Kutter*), daß selbst nach mitigierten Masern die Allergie des tuberkuloseinfizierten Körpers vorübergehend schwinden kann, wie wir das von den regelrechten Masern her als nichts Ungewöhnliches kennen. Allerdings ist die Frage noch nicht endgültig entschieden.

Serumdosierung: Die Dosierung des M. R. S. geschieht nach folgenden Gesichtspunkten. Bei Verwendung von Einzelserum (von einem Spender s. u.) bilden 4·5—5 $cm^3$, bei Mischserum 3·5—4 $cm^3$ eine Schutzeinheit (1 Sch.-E.).

Zu erfolgreicher Vornahme der Prophylaxe ist es nötig, den Inkubationstag des bedrohten Kindes genau zu ermitteln, wobei man gut tut, stets den ungünstigsten Fall anzunehmen, d. h. zu ermitteln, wann eine Infektion mit Masern frühestens möglich sein könnte. Dazu dient die schon obengenannte Regel, daß Masern seit 4 Tagen infektiös sind, wenn heute das Exanthem auftritt. Ein Kind also, welches mit dem Erkrankten täglich irgendwie in engeren Kontakt kam, befindet sich am Tage des Exanthemausbruchs beim Erkrankten bereits am 4. Tag der Inkubation. Man schützt nun bis einschließlich 4. Inkubationstag mit 1 Sch.-E., am 5. und 6. Inkubationstag mit 2 Sch.-E., am 7. Inkubationstag kann noch ein Versuch mit 3 Sch.-E. gemacht werden, der in etwa $^2/_3$ der Fälle noch Erfolg hat. Nach dem 7. Inkubationstag ist nach allgemeinen Erfahrungen ein Schutz nicht mehr möglich und eine Injektion von M. R. S. völlig zwecklos. Dabei gelten die angegebenen Dosen für sonst gesunde Kleinkinder. Hat man den Schutz ausnahmsweise an einem älteren Kinde oder an einem schwerkranken bzw. in sehr schlechtem Allgemeinzustand befindlichen Kleinkinde vorzunehmen, so tut man gut, die Dosen bis etwa zur doppelten Menge zu erhöhen. Auch am Erwachsenen ist ein Schutz mit M. R. S. natürlich durchführbar.

Da das M. R. S. nicht im Handel erhältlich ist, mögen im folgenden einige Anweisungen gegeben sein über Serumbeschaffung und Herstellung.

Am 12. bis 14. Tage nach Auftreten des Exanthems bei im übrigen komplikationslosen Masern entnimmt man durch sterile Venenpunktion am besten aus der Armvene Blut. Je nach dem Alter des Kindes können 50—100—150 $cm^3$ Blut ohne jede Schädigung für den Spender entnommen werden. Das Blut wird in sterilen Gefäßen aufgefangen und hierauf 24 Stunden am kühlen Ort aufbewahrt. Hierauf gießt man das inzwischen abgeschiedene Serum, das ungefähr die Hälfte der entnommenen Blutmenge ausmacht, in steriles Gefäß ab. Haftet der Blutkuchen noch fest an der Glaswandung, so löst man ihn zweckmäßig mit sterilem Glasstab von dieser. Das Abgießen wird nach ein paar Stunden noch einmal wiederholt, da der sich zusammenziehende Blutkuchen nochmals Serum auspreßt. Hierauf setzt man auf je 100 $cm^3$ erhaltenes Serum 4—6 $cm^3$ 5% Carbolsäure und bewahrt an kühlem Orte. Als weitere Sicherheitsquote für die Sterilität hat Verfasser noch den Zusatz von 1% Yatren (puriss.) empfohlen, das in Substanz zugegeben wird, für die Injektion in der angegebenen Menge völlig reizlos ist und den Antikörpergehalt in keiner Weise schädigt. Eine durch den Yatrenzusatz entstehende braune Färbung des Serums und das Auftreten eines leichten Niederschlages sind belanglos.

Sehr zweckmäßig ist die Abfüllung des Serums nach Schutzeinheiten in kleinen Gläschen und die Trocknung im Vakuum, wodurch fast unbegrenzte Haltbarkeit erzielt wird. Bei der Vakuumtrocknung wird nur $^1/_{10}$ der angegebenen Carbolsäuremenge und kein Yatren zugesetzt. Die Trocknung geschieht durch Einstellen der Gläschen in einen mittels Wasserstrahlpumpe evakuierbaren Exsiccator über Calc. chlor. sicc. sowie konzentrierter Schwefelsäure.

Vor der Abfüllung des Serums wird eine kleine Probe durch Aussaat auf Sterilität geprüft und diese Prüfung, soweit das Serum nicht in zugeschmolzenen Gefäßen oder trocken aufbewahrt wird, alle 2—3 Wochen wiederholt. Diese Sicherung ist unbedingt zu raten, um

alle Gefahren von vornherein zu meiden. Für den Anstaltsbedarf hat sich mir die Lagerung in einer Stammflasche, aus der die Sterilitätsproben ohne größeren Verlust leicht zu entnehmen sind, am besten bewährt. Soll Serum nach außerhalb abgegeben werden, so wird die entsprechende Menge daraus in Ampullen abgefüllt und eingeschmolzen.

Stehen mehrere Spender zur Verfügung, so wird das Serum aller gemischt. Da man nie vorhersagen kann, ob man es im Einzelfalle nicht mit einem schlechten Antikörperbildner zu tun hat, hat das „Mischserum" den Vorteil eines gleichmäßigen Antikörpergehaltes, so daß man (bei Verwendung von Mischserum von mindestens 3 Spendern) kleinere Dosen zum Schutze nötig hat, also sparsamer arbeitet.

Was die Beschaffung von Serumspendern betrifft, so möchte ich für den Praktiker folgendes empfehlen. Man hat nicht selten Gelegenheit, in einer Familie zum Masernschutz gerufen zu werden, in der ein älteres Kind an Masern erkrankt, die es meist aus der Schule mitgebracht hat, und noch einige jüngere ungemaserte Geschwister vorhanden sind. Man wird den Masernschutz bei diesen vornehmen, daran aber die Bedingung knüpfen, daß das erkrankte Kind dann seinerseits zum gegebenen Termin wieder etwas Blut spenden muß, um wieder weitere Kinder schützen zu können. Unter solchen Umständen wird man bei den Eltern wohl selten auf einen ernstlichen Widerstand stoßen.

Noch einige Worte zur Frage der Möglichkeit einer Krankheitsübertragung durch das Serum. Daß eine nachträgliche Serumverunreinigung bei der Verarbeitung durch Sterilitätskontrolle natürlich unter allen Umständen vermieden werden muß, wurde schon gesagt. Bei sonst klinisch gesunden Kindern — und nur solche kommen natürlich als Spender in Frage — spielen praktisch dann nur Tuberkulose und Lues eine Rolle. Was die Tuberkulose betrifft, so ist es schon sehr unwahrscheinlich, daß bei einem klinisch gesunden Kinde Tuberkelbacillen im Blute kreisen. Jedenfalls haben die großen Erfahrungen an der Münchner Kinderklinik bei Hunderten von Serumentnahmen und Tausenden von prophylaktischen Injektionen niemals auch nur irgendein Moment ergeben, das in dieser Richtung hätte gedeutet werden können. Die Übertragung von Lues ist aber bei Verwendung von Lagerserum, welches noch dazu konservierende Stoffe enthält, mit Sicherheit auszuschließen; es ist ganz unmöglich, daß Spirochäten, selbst wenn solche sich im entnommenen Blut finden sollten, die Konservierung auch nur kurze Zeit überstehen.

Versager des Masernschutzes mit M. R. S. kommen, wie bei jeder biologischen Methode, natürlich vor, die Mehrzahl der Fälle erklärt sich dabei wohl durch im Einzelfall zuweilen bestehende Unmöglichkeit der Festlegung des Ansteckungstermines. Diese Fälle sind durch genaue Berücksichtigung aller Möglichkeiten meist aufklärbar. *v. Pfaundler* hat unlängst über Versager berichtet, die durch ein Serum entstanden, das von einem fälschlich für Masern gehaltenen Rötelfall stammte.

Der einzige Nachteil der Methode liegt in der nicht unbegrenzten Beschaffungsmöglichkeit des M. R. S. Nur wenige Städte (Stockholm, Budapest, Paris) haben systematische Sammelstellen organisiert, welche Serum in größerer Menge abgeben. Im übrigen wird es wohl heute in Kinderkliniken allgemein verwendet, die dort verfügbare Serummenge reicht aber mangels Spendern kaum je zur regelmäßigen Abgabe nach auswärts. Von der Anregung *Degkwitz*, Ärzte möchten geeignete Spender (Schulkinder) zur Serumentnahme einer Klinik zuweisen und sie erhalten dafür eine gewisse Serummenge kostenlos zur Verfügung, wird bis jetzt nur selten Gebrauch gemacht.

Als Ersatz für das Rekonvaleszentenserum war hinsichtlich leichterer Beschaffungsmöglichkeit dagegen an einfaches Erwachsenenserum zu denken. Da in unseren Landen bei der ziemlich dichten Bevölkerung nahezu alle Erwachsenen in ihrer Jugend Masern überstanden haben, sind sie alle in gewissem Sinne „Masernrekonvaleszenten". Allerdings sind infolge des

meist weiten Zurückliegens der Erkrankung die Immunstoffe im Blute nur mehr in geringerer Konzentration vorhanden, da die anfänglich humorale Immunität mehr und mehr in eine celluläre übergeht, d. h. in eine Art von Training der Körperzellen auf specifisches Antigen sofort mit specifischer Antikörperbildung anzusprechen. Dementsprechend wird man bei Erwachsenenserum mit erheblich größeren Dosen arbeiten müssen. Die ersten Versuche von *Degkwitz* verliefen noch nicht eindeutig. Erst seit *Rietschel* die Methode gerade für den Praktiker empfohlen hat, fand sie mehr und mehr Eingang. Freilich erlebt man auch Versager, was nicht verschwiegen werden soll. Es hängt der Erfolg eben ganz davon ab, ob der Spender noch einen hinreichend großen Antikörpergehalt im Blute hatte. Anderseits ist aber zu bedenken, daß ein Versuch keinerlei Risiko bedeutet.

20—30 $cm^3$ Blut (entsprechend 10—15 $cm^3$ Serum) sind im allgemeinen mindestens nötig, um eine Unterdrückung der Krankheit oder doch wenigstens eine erhebliche Abschwächung zu erzielen. Am zweckmäßigsten wählt man als Blutspender, wenn möglich, die Eltern (Mutter) des Kindes, da in diesem Falle im allgemeinen die geringste Gefahr der Krankheitsübertragung besteht (*Rietschel*). Man injiziert das Blut sofort nach der Entnahme gleich als solches intraglutäal. Stehen gemaserte Geschwister zur Verfügung, so können auch diese als Spender herangezogen werden, wobei man noch den Vorteil einer kleineren zu injizierenden Blutmenge hat, da bei diesen die Erkrankung noch nicht so weit zurückliegt. Diese Methode kann sehr wertvoll werden; allerdings ist sie in der Sprechstunde oder im Privathaus nicht ganz ohne Assistenz infolge der etwas großen zu injizierenden Menge durchführbar.

Versuche, das Rekonvaleszentenserum durch Serum geeignet vorbehandelter, aktiv immunisierter Tiere zu ersetzen, haben leider bis heute kein Ergebnis gehabt. Auch über das neuerdings von *Tunnicliff* empfohlene Masernziegenserum ist ein abschließendes Urteil und damit eine Empfehlung für die Praxis noch nicht möglich.

Das Ideal einer Masernprophylaxe würde zweifellos eine Vaccine abgeschwächter Erreger zur aktiven Immunisierung darstellen. Auch in dieser Hinsicht ist aber ein Ziel noch nicht erreicht, wenngleich eine ganze Anzahl hier nicht im einzelnen aufzuführender Untersuchungen bereits vorliegen. Mangels einer solchen Vaccine wurde verschiedentlich die aktive Immunisierung gegen Masern mittels anderen, dosierbaren infektiösen Materials versucht. Daß Masern durch Blut von Kranken im beginnenden Exanthemstadium übertragen werden können, wurde schon S. 156 erwähnt. Mit diesem infektiösen Material mußte es also gelingen, eine „Morbillisation" bewußt herbeizuführen. Bezeichnenderweise wurden derartige Versuche einer intracutanen Einverleibung von Masernblut zum Zwecke der Morbillisation bereits Mitte des XVIII. Jahrhunderts in England vorgenommen, wo ja die Methodik als solche durch die aus Ostasien eingeführte „Variolation" bereits bekannt war und große Verbreitung gefunden hatte. Auch im vorigen Jahrhundert wurden da und dort (*v. Mayr* in Wien, *Katona* in Ungarn) solche Versuche gemacht, auch bereits Nasenschleim als infektiöses Material verwendet. Eine größere Verbreitung fanden die Methoden indes nicht. *Hiraishi* und *Okamoto,* dann *Debré* und seine Mitarbeiter *Joannon* und *Papp* haben neuerdings diese Möglichkeit einer aktiven Schutzmethode gegen Masern wieder aufgegriffen. Sie bestimmten als Dosis infectiosa minima von Masernblut ca. $^1/_{400}$ $cm^3$, d. h. mit $^1/_{400}$ $cm^3$ Masernblut (mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1 $cm^3$ verdünnt) lassen sich abgeschwächte Masern bei einem

Ungemaserten erzeugen. Es kommt 7—10 Tage nach der Injektion zu Fieber, katarrhalischen Erscheinungen, zuweilen auch zu leichtem Exanthem. Verwendet man $^1/_{800}$ $cm^3$ Masernblut, so gibt sich die Infektion angeblich nur noch durch eine Leukopenie mit dem Maximum am 8. bis 10. Tag nach der Injektion zu erkennen.

Zur Durchführung einer aktiven Immunisierung in der Praxis haben die genannten Autoren folgende Wege beschritten:

1. Einmalige Injektion von $^1/_{400}$ $cm^3$ Masernblutes mit Erzeugung einer abgeschwächten Erkrankung.

2. Injektion von $^1/_{800}$ mit NaCl verdünnten Masernblutes, 3 Wochen später Injektion von nunmehr $^1/_{400}$ $cm^3$ Masernblutes.

3. Injektion von Masernrekonvaleszentenserum in etwa der doppelten schützenden Dosis; 24 Stunden später Injektion von 1 $cm^3$ frischen Masernblutes.

4. *Herrman* (New York) hat zur Abschwächung einer mittels infektiösen Nasenschleims herbeigeführten Infektion die angeborene Immunität junger Säuglinge benutzt, indem er die Infektion zu einer Zeit (5. Lebensmonat) vornahm, zu der sie erst zu einer mitigierten Form der Erkrankung, aber doch schon zu oberschwelliger und damit gut immunisierender Reaktion führt.

So sind heute eine ganze Reihe von Wegen aktiver Masernimmunisierung bereits beschritten. Es ist klar, daß diese Methoden vorerst nicht für eine Massenprophylaxe sich eignen, sondern nur in einzelnen Fällen, eventuell in Anstalten in Frage kommen. Auch sind Nachprüfungen zum Teil noch nicht erfolgt, so daß sich ein abschließendes Urteil bis jetzt nicht fällen läßt.

Alles in allem sehen wir, daß zwar die immunbiologischen Methoden im Kampfe gegen Masern Wertvolles vor allem im Einzelfall leisten, daß mit ihnen aber die Masern als Seuche zu bekämpfen vorerst noch an äußeren Schwierigkeiten scheitert.

### b) Allgemeinprophylaxe.

Wenn es bis heute schon nicht möglich ist, durch eine aktive Immunisierung großen Stils die Verbreitung der Masern einzudämmen, wenn M. R. S. anderseits nicht in hinreichendem Maße zur Verfügung steht, so müssen im Kampfe gegen Masern bis auf weiteres andere Wege beschritten werden. Wenn wir dann aus den früher genannten Untersuchungen erfahren, daß das Kleinkindesalter durch Masern schwer, das Schulalter dagegen kaum mehr gefährdet ist, so ergibt sich für eine allgemeine Bekämpfung der Masern ein neues Ziel: die Infektion ist in den ersten 4—5 Lebensjahren möglichst zu vermeiden und damit die Erkrankung in das Schulalter aufzuschieben.

Damit wäre, wie namentlich *v. Pfaundler* und *Degkwitz* wiederholt dargetan haben, das Problem einer Masernprophylaxe praktisch gelöst. Die generelle Aufschiebung der Masern bis mindestens zum 6. Lebensjahr würde nach *v. Pfaundler* (an Münchner Material berechnet) allein 86·5% der Maserntodesfälle einsparen.

Nun läßt sich für eine große Mehrzahl von Masernerkrankungen des Kleinkindesalters nachweisen, daß die Infektion auf zwei gemeinsam entspringenden Wegen erfolgt.

1. In der Familie erkrankt ein älteres Geschwister meist gelegentlich einer Schulepidemie und trägt die Infektion damit kleineren Geschwistern zu.

2. Die Infektion von Kleinkindern erfolgt außerdem vielfach durch Kindergarten- (Krippen-) Epidemien. Die Einschleppung der Epidemie geschieht dann in der Regel durch ein Kleinkind, das in der unter 1 genannten Weise aus einer Schulepidemie erkrankt war. Das gilt namentlich für die Kleinkinderanstalten mit nur Tagesbetrieb, wo der für jede Nacht erfolgende Aufenthaltswechsel (Rückkehr in die Familie) der Infektionsmöglichkeit erfahrungsgemäß ganz besonderen Vorschub leistet.

In beiden Fällen erfolgt also die Infektion des Kleinkindesalters vorwiegend durch Vermittlung der Schule. „Somit muß paradoxerweise die vermeinte Fürsorge für die Vorschulpflichtigen in der Schule einsetzen“ (*v. Pfaundler*).

Eine durch die Schule durchzuführende Masernprophylaxe hat sich also zur Aufgabe zu stellen, Schulepidemien so weit als möglich abzudrosseln. Das wird zwar generell nie gelingen, jeder Einzelerfolg bedeutet aber praktisch, daß für den von einer Schule aus gefährdeten Kreis von Kleinkindern wiederum eine Zeitspanne, oft ein Jahr, in der Infektionsaufschiebung gewonnen ist, die Erkrankung also mehr und mehr in Altersperioden niedrigerer Letalität geschoben wird (vgl. 167).

Das Mittel zur Abdrosselung einer Schulepidemie ist der Schulschluß. Von dieser Maßnahme ist aber im Interesse eines geordneten Unterrichtsbetriebes eine gewisse Planmäßigkeit zu fordern. Es muß bei einem Minimum von Unterrichtsversäumnis ein Maximum von prophylaktischem Erfolg erzielt werden.

Von solchen Gesichtspunkten ausgehend, hat *v. Pfaundler* 1916 seinen „schulorganisatorischen Vorschlag zur Verminderung der Kindersterblichkeit an akuten Infektionskrankheiten“ im einzelnen ausgearbeitet vorgelegt.

Erfolgt der Schulschluß, wie heute noch vielfach geübt, weil „mehr als die Hälfte der Schüler wegen Masern fehlen“, so ist zwar der Unterrichtsbetrieb nur vorübergehend unterbrochen, der seuchenhygienische Erfolg der Maßnahme ist aber gleich Null. Es ist ja gerade die maximale Streuung der Masern in Einzelfamilien, also gerade das, was man hätte vermeiden sollen, bereits eingetreten. Meist stellt, wie S. 163 schon erwähnt, dieser Höhepunkt einer Schulepidemie bereits die III. Maserngeneration dar, wäre also rechtzeitig zu erkennen gewesen. Ein Schulschluß dieser Art beweist also, daß eine seuchenhygienisch abzuwendende Gefahr nicht erkannt wurde, daß für den Schulschluß ärztliche Gesichtspunkte überhaupt nicht maßgebend waren. Der Schulschluß betrifft anderseits aber auch Kinder, welche keine gefährdeten Geschwister zu Hause besitzen: er stellt also nicht einmal das Minimum an Unterrichtsversäumnis dar.

Nun besteht in Städten heute allgemein das Parallelklassensystem. Anstatt die Schüler einfach nach äußeren Gesichtspunkten (Alphabet u. dgl.) in solche Parallelklassen abzutrennen, hat nun *v. Pfaundler* vorgeschlagen, die Trennung durchzuführen nach Schülern mit gefährdeten, also ungemaserten kleineren Geschwistern oder Wohnungsgenossen

(„Gefahrklasse“ [*v. Pfaundler*], „Geschwisterklasse“ [*Klotz*]), nach Schülern ohne solche Geschwister anderseits („gefahrfreie Klasse“). Im Falle einer drohenden Masernepidemie kann sich der Schulschluß dann auf die „Geschwisterklasse“ beschränken, eine Auswirkung auf den Unterrichtsbetrieb wird also erheblich eingeschränkt.

Wann hat dieser Schulschluß in der Gefahrklasse nun zu erfolgen? Erinnern wir uns der Ausführungen S. 163 über den Ablauf von Schulepidemien, so wird klar, daß mit dem Auftreten eines Masernfalles in einer Klasse die II. Generation meist nicht mehr vermeidbar ist. Was vermieden werden muß, ist die ausgedehnte III. Maserngeneration, d. h. der Schulschluß muß erfolgen, bevor die II. Generation Gelegenheit hat, Schulkameraden anzustecken. Mit dem ersten Exanthemtag beim ersten Masernfall der Klasse befindet sich die II. Generation am 4. Inkubationstag ihrer Erkrankung. Die Schule kann dann noch bis zum 8. Inkubationstag geöffnet bleiben. Vom 9. bis 14. Tag wird sie geschlossen, am 15. Tag kann sie wieder geöffnet werden, da die II. Generation in der Schlußzeit erkrankt sein muß und nun ohneweiters infolge eigener Erkrankung der Schule fernbleibt. In der gefahrfreien Klasse ist ein Schulschluß aus ärztlichen Gründen dagegen überhaupt nicht nötig.

Obwohl durch diese Zusammenarbeit von Schule und Kleinkinderfürsorge ein vielversprechender Weg zur Verhütung vorzeitiger Infektion gegeben wäre, hat der Vorschlag erst in allerletzter Zeit in einigen Städten Eingang gefunden. Nachdem in den letzten Jahren fast in allen Städten die Anstellung hauptamtlicher Schulärzte erfolgte und damit eine entsprechende Organisation durch geeignete Beratung nicht allzu schwer durchführbar ist, sind die Vorbedingungen für eine allgemeinere Einführung heute indes geschaffen. Hier hätte die Schule eine wichtige soziale Aufgabe zu erfüllen, eine Aufgabe, die in erster Linie zwar nicht ihr selbst, wohl aber der Kleinkinderfürsorge zu gute käme. Dabei hat die Methode in Verbindung mit den kurzfristigen Schulschließungen gerade den Vorteil, daß ein Schulschluß in Epidemiezeiten erheblich, nämlich auf die „Gefahrklasse“ (Geschwisterklasse) beschränkt würde, der Eingriff in den Gang des Unterrichts also ein viel geringerer wird, als er derzeit bei notwendig werdendem Schulschluß sich auswirkt.

In ganz analoger Weise könnte, wie Verfasser bereits andernorts ausgeführt, durch entsprechende Zusammenarbeit von Schule und Fürsorge ein System geschaffen werden, um die so gefürchtete Einschleppung von Masern in Krippen oder Kindergärten tunlichst zu vermeiden. Zur Vorbeugung wäre nötig, die Zöglinge dieser Anstalten nach dem Grade ihrer „intrafamiliären Gefährdung“ zu buchen, d. h. zu vermerken, ob sie Geschwister (Wohnungsgenossen) im Schulalter besitzen, welche noch nicht gemasert sind und ferner zu buchen, welche Schulklasse diese älteren Geschwister derzeit besuchen. Tritt nun in einer Schulklasse ein Masernfall auf, so wäre derselbe an die räumlich überhaupt in Frage kommenden Kleinkinderanstalten des Bezirks zu melden (eventuell auf dem Umwege durch eine Fürsorgecentralstelle, über den Schularzt u. dgl.). Zählt man den Tag des Exanthemsausbruchs beim Schulkind wieder als 4. Inkubationstag, so wird nunmehr, ganz

wie oben, der Kindergarten in der Zeit vom 9. bis 14. Tag für alle jene Kinder gesperrt, welche Geschwister obiger Art in der befallenen Schulklasse haben, und erst nach dieser Zeit, in der die neue Maserngeneration aufgeflammt sein muß, für jene aus nunmehr nicht erkrankten Familien wieder geöffnet. Die Masern bieten ja, wie kaum eine zweite Infektionskrankheit, infolge ihrer so präzise begrenzten Inkubationszeit und Infektiosität eine selten günstige Vorbedingung für Quarantänemaßnahmen.

Unter dem Gesichtspunkt einer solchen Prophylaxe erscheint es allerdings sehr wünschenswert, die früher bestandene Meldepflicht der Masern wieder einzuführen. Durch diese Meldepflicht würde auch die enorme bevölkerungspolitische Bedeutung der Masern erst wieder klar zutage treten.

Bedenkt man, daß die überwiegende Mehrzahl der Maserntodesfälle auf dem Umwege über pneumonische Komplikationen entstehen (vgl. oben), so wird klar, daß eine indirekte Prophylaxe gegen den schweren Verlauf der Masern noch an einer ganz anderen Stelle einsetzen kann, nämlich bei der Verhütung der Pneumonie. Nachdem nach *v. Pfaundler* ganz allgemein für den Rachitiker die Gefährdung durch Pneumonie sich versechsfacht (vgl. S. 168), wird eine planmäßige Rachitisprophylaxe, wie sie heute ja viel diskutiert und schon geübt wird, also indirekt zur teilweisen Prophylaxe von Masern- und übrigens auch von Pertussistodesfällen.

## Prognose und Therapie der Masern.

Die **Prognose** der Masern richtet sich, wie aus dem vorhergehenden ersichtlich, zunächst nach dem Alter des Erkrankten. Bei Schulkindern, vor allem, wenn sie im übrigen gesund sind, ist sie fast durchweg gut zu stellen. Eine inaktive Tuberkuloseinfektion verschlechtert diese Prognose nicht gerade bedeutend, immerhin wird man an die Möglichkeit einer Aktivierung denken und darauf achten müssen. Im Vorschulalter wird die Prognose mit zunehmend jüngeren Altersstufen nicht unerheblich ungünstiger; sie wird im späteren Säuglingsalter und im zweiten Lebensjahr immer etwas vorsichtig zu stellen sein. Kommt eine um dieses Lebensalter nicht seltene floride Rachitis als komplizierend hinzu, so stellen die Masern eine in jedem Falle ernste Krankheit dar. Auch bei in ihrem Gesamtzustand reduzierten Kindern, bei Kleinkindern, die durch vorhergehende Ernährungsstörungen oder Infektionen bereits geschädigt sind, ist die Prognose ernst. Solches gilt vor allem für Kinder aus schlechtem sozialen Milieu, für Kinder aus Krippen und ähnlichen Anstalten. Das Hinzutreten einer Pneumonie ist stets als ernstes Ereignis zu betrachten.

Die **Therapie** der Masern muß sich auf unspecifische Methoden beschränken. Versuche, das Rekonvaleszentenserum auch therapeutisch zu verwenden, haben keinen befriedigenden sicheren Erfolg gezeitigt. Im Vordergrund steht eine sachgemäße Pflege. Eine peinliche, fast chirurgische Asepsis am Krankenbett, Licht und Luft, sorgfältige Ernährung spielen die entscheidende Rolle. Wo solches nicht durchführbar, erlebt man jene Epidemien mit geradezu entsetzlicher Letalität von 50% und darüber. Von den Epidemien in einem Flüchtlingslager, die *Reder* beobachtet hat, starben einmal

von 2411 Fällen 1163. Im kleinen erlebt man Gleiches immer wieder in Kleinkinderanstalten, die nicht für den Krankenbetrieb eingerichtet sind und wo trotzdem der Versuch gemacht wird, die erkrankten Kinder so gut bzw. so schlecht es geht, in der Anstalt zu pflegen.

Ganz besonders muß man ärztlich der Unsitte entgegentreten, die Kinder in schlecht gelüfteten, etwa sogar noch verdunkelten Räumen liegen zu lassen. Licht und Luft haben auch bei Masern als unsere besten Helfer zu gelten; *v. Gröer* hat von Freiluftbehandlung nur Gutes gesehen und empfiehlt sie nachdrücklich. Mehrmaliges Baden schadet keineswegs, ist schon eine Forderung der allgemeinen Hygiene; auch die im Volke bestehende Abneigung von Wickeln bei Masern ist wohl unbegründet.

Besondere Sorgfalt ist der Pflege der Augen und der Mundhöhle zu widmen. Die Augenlider werden vor allem morgens mit lauwarmem Borwasser und frischer Watte gereinigt. Ausspülen des Mundes, Zahnpflege ist wichtig, um Sekundärinfektionen nach Möglichkeit vorzubeugen.

Medikamentös kann man die gebräuchlichen Expektorantien (Ipecacuanha) verordnen.

Zur Behandlung des Masercroups wurde schon kurz erwähnt, jede einigermaßen schwere Form specifisch als diphtherischen Croup zu behandeln, da eine sichere Differentialdiagnose fast unmöglich ist, ein Abwarten aber unter Umständen kostbare Zeit verstreichen läßt. In der Serumdosis wird man kaum unter 10.000 A. E. heruntergehen, in schweren Fällen wird man 20.000 und darüber und wegen rascherer Wirksamkeit nach Möglichkeit intravenös injizieren.

Im übrigen gilt für die Behandlung des Maserncroups ganz das beim diphtherischen Croup gebräuchliche therapeutische Vorgehen. Eine verständnisvolle, geübte Pflege leistet hier nicht selten mehr als ein ärztliches Rezept. In den Vordergrund möchte ich die Bekämpfung der durch die quälende Atemnot ausgelösten Angst und Unruhe des Kindes stellen. Man muß diese Kinder abzulenken verstehen, sie selbst für die wenigen Tage ihres Krankseins verwöhnen. Gelingt es, das Kind zu beruhigen, so ist enorm viel gewonnen, der gefürchtete Circulus vitiosus Atemnot—Unruhe—Lufthunger mit Steigerung der Atemnot kann nicht zur Auswirkung kommen. In schweren Fällen wird man ohne Allgemeinnarkotica nicht auskommen; man versäume mit schwachwirkenden indes nicht Zeit, bei Kindern jenseits des 3. und 4. Lebensjahres braucht man selbst vor Morphium nicht zurückschrecken. Croup ist die einzige Krankheit im Kindesalter, bei der wir an der Münchner Kinderklinik regelmäßig und mit gutem Erfolg Alkohol gaben, meist in Form von verdünntem Süßwein. Die euphorisierende Nebenwirkung des Alkohols ist hier gerade erwünscht.

Des weiteren sorge man entweder für feuchte Luft (Dampfbett) oder Freiluft. Den Hustenreiz durch das Hustencentrum beeinflussende Mittel (Kodein und Derivate) zu bekämpfen, ist nicht immer ratsam wegen der dadurch bedingten Sekretstauung; nur wo der Reiz sehr quälend und Sekret ganz zu fehlen scheint, namentlich auch bei älteren Kindern, mag man einen Versuch damit machen.

Die Ernährung bei Croup geschieht am besten mit flüssiger Kost, die man dem Kinde oft und in kleinen Mengen anbietet.

Als allerletztes Mittel vor der drohenden Erstickung kommen die operativen Methoden in Frage. Beim Maserncroup wird man sich nur im äußersten Notfall zu ihnen entschließen wegen der Gefahr gangränöser Prozesse. Welcher Methode der Vorzug zu geben ist, läßt sich für das Privathaus nur von Fall zu Fall entscheiden, umsomehr, als jede Methode ja voraussetzt, daß der Arzt mit ihr vertraut ist. Hier gelten die sonst für Intubation und Tracheotomie gebräuchlichen Richtlinien, worauf an dieser Stelle nicht im einzelnen eingegangen werden kann.

Bei Anzeichen von Kreislaufschwäche im Verlaufe der Masern bedient man sich der gebräuchlichen Herzmittel, namentlich des Cadechols (innerlich mehrmals täglich 0·05—0·1) und des Cardiazols (in Tropfen oder auch in Injektionen). Auch intramuskulär verabfolgbare Digitalispräparate leisten Gutes.

Die Behandlung der Masernpneumonie ist ganz die sonst bei kindlichen Pneumonien übliche. Sehr gute Dienste leistet bei der oft im Vordergrund stehenden Vasomotorenschwäche abwechselnde Injektion von Cardiazol und Suprarenin (0·2—0·4 $cm^3$ der Lösung 1 : 1000, je nach Alter) oder auch das neue Ephetonin Merck in mehrmals wiederholten kleinen Dosen.

Bei unkomplizierten Masern wird man die Kinder etwa 8 Tage nach der Entfieberung wieder aufstehen lassen, sie aber noch einige Wochen als rekonvaleszent betrachten.

# Die Bedeutung des Augenbefundes für die Neurologie.

Von Prof. Dr. **Ludwig Schreiber,** Heidelberg.

Mit 7 zum Teil mehrfarbigen Abbildungen im Text.

Das Auge geht entwicklungsgeschichtlich aus einer Ausstülpung der Gehirnanlage hervor. Im Gegensatz zu den anderen Sinnesorganen stellt die Netzhaut mit dem Sehnerven auch in der späteren Entwicklung einen Teil des Gehirns selbst (das Sehhirn) dar. Die Faserhaut (Sclera und Cornea) und die Gefäßhaut (Chorioidea, Corpus ciliare und Iris) sowie die Scheiden des Sehnerven treten zur Retina und dem Nervus opticus in analoge Beziehungen wie die Hirnhäute zum Gehirn.

Nichts ist wohl geeigneter, den innigen Zusammenhang zwischen dem Auge und dem Centralorgan des Nervensystems mit größerer Klarheit zu zeigen als diese entwicklungsgeschichtlichen Tatsachen. Nun vergegenwärtige man sich, daß hier im Sehorgan dieser Hirnteil, die Netzhaut mit dem Sehnerven, weit an die Körperperipherie vorgeschoben ist, so daß derselbe dem mit dem Augenspiegel bewaffneten Auge infolge der kristallklaren Medien unverhüllt vorliegt; und nicht nur dies: wir sehen diesen Hirnteil obendrein in beträchtlicher Vergrößerung. Das in der Regel angewandte umgekehrte Augenspiegelbild zeigt uns die Teile des Augenhintergrundes in etwa 4facher, das aufrechte Bild in 14facher Vergrößerung, und mit dem großen *Gullstrand*schen Augenspiegel läßt sich eine 40fache Vergrößerung erzielen, so daß wir hier uns mikroskopischer Betrachtungsweise nähern.

Diese einzigartig günstigen Untersuchungsbedingungen erklären es, daß der Augenhintergrundsbefund in vielen Fällen von ausschlaggebender Wichtigkeit für die klinische Diagnose von Gehirnkrankheiten wird.

Doch hiermit ist die Bedeutung der Relation von Gehirn und Auge nicht erschöpft. Außer dem Sehnerven sind 5 weitere Gehirnnerven (der Nervus oculomotorius, trochlearis, abducens und facialis als motorische Nerven, der Nervus trigeminus als sensibler Nerv) an der nervösen Versorgung des Sehapparates ausschließlich oder wesentlich beteiligt, und die Feinheit seiner Funktion bedingt es, daß hier die geringsten Störungen an diesen Nerven so frühzeitig und mit solcher Sicherheit erkannt werden, wie nirgends sonst am Körper. Endlich verhelfen nicht selten die Veränderungen in der sympathischen Innervation des Auges zu einer neurologischen Klarstellung.

Die Kenntnis von der Bedeutung des ophthalmoskopischen Befundes für die Diagnose in der inneren Medizin, insbesondere in der Neurologie, ist wohl ziemlich weit verbreitet, jedoch noch nicht Allgemeingut der Ärzte. Weit weniger bekannt

ist es aber noch, welch hervorragende Rolle die richtige diagnostische Auswertung leichtester Störungen an den übrigen mit dem Auge in Beziehung stehenden Hirnnerven für die Beurteilung des Gesamtzustandes eines Kranken erlangen kann. Hierfür nur ein Beispiel:

Ein 58jähriger Mann sucht meine Sprechstunde mit der Angabe auf, daß er seit einigen Tagen bei gewisser Blickrichtung die Gegenstände doppelt sehe. Die hierdurch bedingte Störung sei zwar kaum der Rede wert; da er jedoch am nächsten Tage eine Geschäftsreise für mehrere Wochen antreten wolle, hätte er gern auch die ärztliche Bestätigung von der Harmlosigkeit seiner Wahrnehmung.

Trotz eingehender Untersuchung ist der objektive Befund negativ, insbesondere ergibt die Beweglichkeitsprüfung der Bulbi nach keiner Richtung eine Einschränkung. Dagegen zeigt sich bei der Prüfung des Doppeltsehens, daß in der rechten Hälfte des Blickfeldes gleichnamige Doppelbilder auftreten, deren Seitenabstand um so größer wird, je weiter das zu fixierende Objekt von der Mittellinie weg nach rechts bewegt wird. Diagnose: Leichte Parese des rechten Nervus abducens (resp. Musculus rectus externus).

Aus der Anamnese erfährt man nun von einer luetischen Infektion vor 35 Jahren, und daß Patient damals wohl energisch mit Quecksilber und Jod behandelt wurde, aber später nicht wieder, da sich in all den Jahren keinerlei Krankheitserscheinungen mehr gezeigt hätten. Noch an dem gleichen Tage wurde eine Quecksilberinjektionskur in Form von Mercinol begonnen und gleichzeitig innerlich Jod gegeben. Die *Wassermann*sche Reaktion im Blute war stark positiv. In den nächsten Tagen nahm die Abducensparese zu — es trat starkes Einwärtsschielen des rechten Auges ein — und steigerte sich unter starken Kopfschmerzen innerhalb zweier Wochen bis zur kompletten Paralyse, ohne daß jedoch jetzt und in der Folge sonstige neurologische Erscheinungen hinzugetreten wären. Nach weiteren 8 Tagen begann die Rückbildung; 2 Monate später war die Parese geheilt und selbst bei extremer Blickrichtung kein Doppeltsehen mehr vorhanden. Welche Bedeutung kommt nun dieser Abducensparese zu? Ein orbitaler oder basaler Sitz der Parese war ohne weiteres auszuschließen. So mußte eine Kernlähmung, d. h. eine beginnende cerebrale Lues diagnostiziert werden. Durch die scheinbar geringfügige Sehstörung wurde also sehr früh und rechtzeitig noch ohne objektiven Befund am Auge (die Prüfung der Doppelbilder ist eine subjektive Methode) eine sehr ernst zu nehmende Gehirnerkrankung aufgedeckt, und es ist wohl kein unberechtigter therapeutischer Optimismus, wenn wir annehmen, daß die sofort energisch einsetzende Behandlung den Kranken von einer weiteren Ausbreitung der Lues cerebri verschont hat.

Diese Ausführungen werden dem Leser schon zeigen, daß er im folgenden nicht, wie es wohl dem eigentlichen Sinne dieser Zeitschrift entsprechen mag, eine Übersicht über neuere Ergebnisse aus dem Forschungsgebiet der Wechselbeziehungen von Auge und Nervensystem erwarten darf; denn die emsige Arbeit der letzten Jahrzehnte hat auf diesem Gebiete nur einen Ausbau und die Sicherstellung früherer Befunde erbracht, aber keine grundlegend neuen Ergebnisse gezeitigt.

Meine Absicht ist es, ein allgemeines ärztliches Interesse für den Augenbefund zu erwecken und, wo solches schon vorhanden ist, es zu vertiefen. Ich

werde deshalb einerseits zu zeigen versuchen, wie oft als Quelle nervöser Störungen allgemeiner Art das A u g e ausschließlich oder wesentlich in Betracht kommt, ohne daß sich der Kranke dieses Ausgangspunktes seiner Beschwerden bewußt wäre und ohne daß der Arzt bei der üblichen Untersuchungsweise das Auge als solchen erkennt. Bei dieser Gelegenheit werden einfache Untersuchungsmethoden angeführt werden, die weder eine besondere Apparatur, noch längere Übung erfordern und doch die Beurteilung des Augenbefundes sehr erleichtern. Anderseits wird aber hervorzuheben sein, wie zuweilen sinnfällige Stellungsanomalien und Motilitätsstörungen der Augen oder Fehler der Refraktion ohne genügenden Grund als alleinige Ursache von nervösen Beschwerden, wie Kopfschmerz und Schwindel, angesprochen oder mindestens in ihrem Anteil überschätzt werden.

Es erscheint mir ferner von großer Wichtigkeit, daß der Arzt auch auf die Schwierigkeiten der Untersuchung gewisser Augenstörungen hingewiesen wird, daß er also erfährt, in welchen Fällen er selbst zuständig ist, und wann er den Kranken dem Facharzte überweisen sollte. Viel zu wenig bekannt und doch zu wissen notwendig ist es schließlich, daß die Schwierigkeiten in der Deutung von ophthalmoskopischen Befunden zuweilen so beträchtlich sein können, daß selbst der Erfahrene auf eine längere Beobachtung des Kranken angewiesen ist, u. zw. gilt dies gerade für jene Fälle, an denen der Neurologe und Ophthalmologe in gleichem Maße interessiert sind.

Wenn ich zunächst von den subjektiven Erscheinungen bei den Patienten spreche, welche den Nervenarzt mit dem Augenarzt in Verbindung bringen, so sind dieselben ziemlich gleicher Art. Fast immer sind es Klagen über ein Gefühl von Unbehagen, über rasche geistige Ermüdbarkeit, über leichteren oder stärkeren Kopfschmerz, Schwindelgefühl mit Flimmern, seltener über ein Gefühl von Übelkeit, das sich allerdings mitunter selbst zum Erbrechen steigern kann.

Betrachten wir zunächst die

## Gleichgewichtsstörungen

der Augäpfel, so ist vorauszuschicken, daß ihre Feststellung in vielen Fällen schwierig ist; sie erfordert Hilfsmittel, über welche der Nichtspezialist meistens nicht verfügt. Eine wirklich exakte Diagnose der Gleichgewichtsstörungen ist nur vom Facharzte zu erwarten. Da dieselben meist Beschwerden allgemein nervöser Art verursachen, suchen die betreffenden Kranken nicht ohne weiteres den Augenarzt auf.

Deshalb wären hier die verschiedenen Möglichkeiten zu besprechen, die den allgemeinen Arzt und Nervenarzt mit diesem Gebiete der Ophthalmologie in Berührung bringen können.

Zum besseren Verständnis des Begriffs der Gleichgewichtsstörung seien kurz die Verhältnisse der normalen Ruhelage der Augen, d. h. des idealen Muskelgleichgewichts (Orthophorie), auseinandergesetzt. In der normalen Ruhelage sind die Augen in absolut korrespondierender Weise geradeaus gerichtet, u. zw. geschieht dies lediglich auf Grund der durch die anatomischen Verhältnisse gegebenen mechanischen Kräfte, also unbeeinflußt von nervösen Faktoren, als

welche in erster Linie der Wille und das vom Willen nicht unmittelbar abhängige Fusionsbestreben (Tendenz zur Verschmelzung von Doppelbildern) in Betracht kommen (*Bielschowsky*). Wir verstehen demnach unter einer Gleichgewichtsstörung jegliche Abweichung der Augen von der normalen Ruhelage. Die Gleichgewichtsstörungen umfassen die **Motilitätsstörungen im eigentlichen Sinne** (d. s. die Muskellähmungen und -paresen) und die **Stellungsanomalien,** d. i. das Begleitschielen (Strabismus concomitans) oder gewöhnlich als **Schielen** schlechtweg bezeichnet, u. zw. nicht nur in der manifesten, sondern auch in seiner latenten Form.

Natürlicherweise sind auch die Lähmungen und Paresen mit Schielen (Strabismus paralyticus) verbunden. Denn man spricht im weiteren Sinne von „Schielen" dann, wenn beim Sehen mit beiden Augen nur ein Auge (das führende) das Objekt fixiert, die Gesichtslinie des anderen Auges (Schielauge) aber eine falsche Richtung hat. Den Grad der Ablenkung der Gesichtslinie von dem fixierten Objekt (Blickpunkt) nennen wir die Schielablenkung oder den Schielwinkel. Das Begleitschielen (Strabismus concomitans), bei dem, wie gesagt, das Schielen eine Stellungsanomalie darstellt, ist nun dadurch charakterisiert, daß der Schielwinkel bei allen Blickrichtungen eine konstante Größe hat; das Lähmungsschielen, das auf einer Bewegungsstörung beruht, zeigt hingegen je nach Änderung der Blickrichtung eine Veränderlichkeit des Schielwinkels.

Jede Form von Störung des Muskelgleichgewichts kann mit nervösen Beschwerden einhergehen, mit mehr oder minder starken Kopfschmerzen und Schwindel, häufiger auch mit Übelkeit und gelegentlich selbst mit Erbrechen. Die Beschwerden sind um so größer, je rascher die Erkrankung sich entwickelt, und lassen bei längerem Bestehen infolge Gewöhnung an das veränderte Sehen meist selbst dann nach, wenn der Grad der Gleichgewichtsstörung noch zunimmt.

Handelt es sich um ein manifestes Schielen infolge von Augenmuskellähmungen (Strabismus paralyticus) oder um ein in Entwicklung begriffenes, also noch periodisches konkomitierendes Divergenzschielen (ist diese Schielform Dauerzustand geworden, so hören die nervösen Beschwerden in der Regel auf), so weist schon die auffällige Stellungsanomalie sowie das Doppeltsehen genügend auf die Augen als Ursache der Beschwerden hin. Zudem überwiegt in diesen Fällen das Schwindelgefühl den Kopfschmerz. Das Schwindelgefühl kann so hochgradig sein, daß der Patient, der nach einem bestimmten Punkte hingehen will, dabei zu Fall kommt. Der Schwindel ist ein Gesichtsschwindel, der dadurch entsteht, daß der Kranke bei Fixation mit dem kranken Auge (bzw. mit dem vorwiegend schielenden Auge bei konkomitierender Divergenz) Scheinbewegungen der Objekte wahrnimmt, die er nicht sicher zu lokalisieren vermag und die ihn deshalb ängstigen. Die Beschwerden verschwinden sofort, wenn ein Auge geschlossen wird, gleichgültig, ob dies das schielende oder das führende Auge ist. Hiervon macht der Kranke häufig instinktiv Gebrauch, u. zw. schließt er in der Regel im Falle des Vorhandenseins einer Parese das paretische Auge. Es könnte aber zu diagnostischen Irrtümern führen, wenn man aus solcher Ausschaltung eines Auges ohne weiteres annehmen wollte, daß dies auch das gelähmte wäre. Besteht nämlich an dem nicht gelähmten Auge von früher her aus irgend

welchem Grunde, beispielsweise als Folge alter centraler Hornhautflecke eine stärkere Schwachsichtigkeit, so wird dieses Auge geschlossen. Das besser sehende Auge behält demnach die Führung trotz seiner Parese. Wir verordnen dem Kranken, um ihn von dem lästigen Doppeltsehen zu befreien, das Tragen einer schwarzen Schutzklappe oder einer Brille mit einem Mattglase vor dem gelähmten bzw. vor dem schlechter sehenden Auge, wobei zu beachten ist, daß das Mattglas völlig undurchsichtig sein muß.

An dieser Stelle sei gleich erwähnt, daß der Patient noch eine andere Möglichkeit hat, seine Doppelbilder auszuschalten, von der er gleichfalls häufig instinktiv Gebrauch macht: die schiefe Kopfhaltung. Besteht nämlich in einem Teil des Blickfeldes Einfachsehen, was bei isolierten Augenmuskellähmungen regelmäßig und selbst bei multiplen häufig der Fall ist, so wird der Blick nach dieser Seite hin gewendet unter Drehung des Kopfes nach der entgegengesetzten Richtung. Hierdurch wird die Mitwirkung des paretischen Muskels nach Möglichkeit vermieden. Die Art der schiefen Kopfhaltung ist infolgedessen für die einzelnen Muskeln oft sehr charakteristisch und verrät dem erfahrenen Arzte schon aus der Ferne die Diagnose.

Von den **konkomitierenden Schielformen** verursacht nur das Divergenzschielen, das in mehr als der Hälfte der Fälle mit Myopie verbunden ist, wahrscheinlich auch auf Myopie beruht und das sich deshalb in der Regel erst nach dem 10. und bis zum 25. Lebensjahr entwickelt, Doppeltsehen, Kopfschmerz und Schwindel; aber selbst bei dieser Schielart ist das Auftreten von Diplopie durchaus nicht häufig. Dagegen erfahren wir bei dem gleichartigen Konvergenzschielen, bei dem in den meisten Fällen die angeborene Hypermetropie einen ausschlaggebenden ätiologischen Faktor darstellt, von solchen Beschwerden nichts. Wahrscheinlich sind sie auch hier vorhanden; nur entsteht bekanntlich der konkomitierende Strabismus convergens in so früher Kindheit — meist zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr —, daß die kleinen Patienten sich ihrer Beschwerden nicht recht bewußt werden oder jedenfalls außer stande sind, sich ihrer Umgebung verständlich zu machen. Vielleicht ist auch der Seheindruck des schielenden Auges von vornherein zu minderwertig, um als Doppelbild in Erscheinung zu treten. Denn der konkomitierende Strabismus convergens ist sehr oft mit einer mehr oder minder hochgradigen Schwachsichtigkeit (Amblyopie) verbunden, ohne daß sich hierfür ein objektiver Befund am Augenhintergrunde ermitteln ließe.

In einem Teil der Fälle ist die Amblyopie angeboren oder intra partum entstanden, z. B. infolge von kleinen Netzhautblutungen in der Gegend der Macula lutea, wie sie häufiger nach Zangengeburten und nach protrahierten Spontangeburten zu beobachten sind und von denen wir wissen, daß sie restlos resorbiert werden können, ohne auch nur eine mit dem Augenspiegel nachweisbare Narbe zu hinterlassen. Zum anderen Teil ist aber die Amblyopie sicher nur funktioneller Art und entsteht infolge dauernden Nichtgebrauchs des schielenden Auges (Amblyopia ex anopsia). Hierfür haben wir einen zweifachen Beweis: Die Amblyopie ist nämlich erfahrungsgemäß um so hochgradiger, je längere Zeit seit dem Beginn des Schielens vergangen ist. Ferner sprechen dafür die gar nicht seltenen Fälle, in denen die Amblyopie durch systematische Seh-

übungen des Schielauges (exaktes Verdecken des führenden Auges) sich mehr oder minder vollkommen beseitigen läßt.

Als Beleg möchte ich folgende eigene Beobachtung anführen:

Der 5jährige Knabe E. N. mit einer Sehschärfe des Schielauges von nur $^1/_{15}$ der Norm bei einer Hypermetropie von 6 Dioptrien und einem Schielwinkel von etwa 12° erreicht mit gewissenhaft durchgeführten Sehübungen (4 Stunden täglich) nach 2—3 Wochen eine Sehschärfe von $^1/_7$ und nach 5 Monaten eine solche von $^1/_4$ der Norm. Mit der Besserung des Sehvermögens schwand die Schielstellung. Nach $1^1/_2$ Jahren war keine Spur von Schielen mehr vorhanden, und nach 5 Jahren war die Sehschärfe bei zuletzt 1—2täglichen Übungen von nur einer halben Stunde vollkommen normal.

Solche Beobachtungen zeigen gleichzeitig eindringlich, daß mit der Behandlung des konkomitierenden Konvergenzschielens gar nicht früh genug begonnen werden kann.

Die durch **Lähmungsschielen** verursachten Beschwerden werden in der Regel der richtigen Deutung nicht entgehen. Denn selbst die leichtesten Paresen, bei welchen die grobe Motilitätsprüfung noch keinerlei Beweglichkeitsbeschränkung erkennen läßt (vgl. den S. 184 angeführten Fall), äußern sich schon in höchst lästigem Doppeltsehen mit seinen Begleiterscheinungen. Die Doppelbilder sind hier sogar weit störender als bei stärkeren Paresen, weil das Scheinbild dem echten naheliegt, also auf einem optisch relativ wertvollen Teil der Netzhaut unweit der Macula lutea abgebildet wird und daher dem Kranken aufdringlich ins Bewußtsein tritt.

Zu welch unangenehmen Fehldiagnosen beginnende leichte Paresen Anlaß geben können, zeigt folgender, früher von mir publizierter Fall:

Eine 50jährige Dame suchte auf der Durchreise meine Sprechstunde auf mit der Angabe, daß sie am Tage zuvor auf der Bahnfahrt von heftigen Kopfschmerzen befallen worden sei. Da sie gleichzeitig das Bedürfnis hatte, das linke Auge ständig geschlossen zu halten und bald darauf auch von einer Art Fremdkörpergefühl an diesem Auge geplagt war, vermutete sie, daß ihr beim Hinauslehnen aus dem Zuge etwas hineingeflogen sei. Sie unterbrach deshalb ihre Reise, konsultierte einen Augenarzt, der trotz eingehender Untersuchung keinen Fremdkörper finden konnte und sie wegen der starken Kopfschmerzen an einen Nervenarzt verwies. Auch dieser versicherte ihr, daß sie völlig gesund sei und versprach durch Aspirin schnelle Besserung. Sie setzte die Reise fort; die Kopfschmerzen, das Fremdkörpergefühl und das Bedürfnis, das Auge zu schließen, ließen aber trotz Aspirin nicht nach.

Ich fand nun am linken Auge zunächst ein periodisches Entropium spasticum und weiter eine leichte linksseitige Abducensparese mit entsprechenden gleichnamigen Doppelbildern. Zweifellos war hier die Abducensparese mit Doppeltsehen das Primäre. Das Doppeltsehen kam der Kranken gar nicht recht zum Bewußtsein, weil sie es sofort instinktiv durch Lidschluß am kranken Auge ausschaltete. Der dauernde Lidschluß steigerte sich zum Lidkrampf (Orbicularis-krampf), und dieser wiederum bewirkte eine periodische Einwärtsrollung des Lidrandes (Entropium spasticum), so daß die Wimpern auf der Oberfläche des Augapfels fegten und das Fremdkörpergefühl erzeugten. — Da die Kranke weiter-

reisen mußte, konnte ich ihr nur eine Brille mit linksseitigem Mattglas zwecks Ausschaltung der Doppelbilder symptomatisch verordnen und sie ihren zuständigen Ärzten zur ätiologischen Untersuchung und Behandlung überweisen. Aber davon überzeugte ich mich noch persönlich, daß sie innerhalb von 2 Stunden durch den Gebrauch der Brille beschwerdefrei wurde.

Komplizierter hinsichtlich der bestehenden Beschwerden können die Verhältnisse beim **konkomitierenden Schielen** liegen, wobei praktisch, wie erwähnt, nur das konkomitierende Divergenzschielen in Betracht kommt. Doch zunächst wäre die oben schon gestreifte Frage zu beantworten: wie unterscheidet man das gewöhnliche konkomitierende Schielen vom Lähmungsschielen?

Bei monokularer Prüfung (Verdecken eines Auges durch die vorgehaltene Hand) erweist sich im Falle des Strabismus concomitans die Beweglichkeit der Bulbi als normal, dagegen ist dieselbe beim Strabismus paralyticus in der Zugrichtung des gelähmten Muskels mehr oder minder stark eingeschränkt. Deshalb ist beim konkomitierenden Schielen der primäre Schielwinkel gleich dem sekundären, während beim Lähmungsschielen der sekundäre Schielwinkel größer ist als der primäre. Als primären Schielwinkel bezeichnet man die Ablenkung des kranken (bzw. beim Concomitans des gewöhnlich schielenden) Auges, die beim Fixieren eines entfernten Objektes mit dem gesunden Auge vorhanden ist. Den sekundären Schielwinkel ermittelt man in der Weise, daß durch Verdecken des gesunden (bzw. beim Concomitans des gewöhnlich fixierenden) Auges mit der Hohlhand das kranke (bzw. beim Strabismus concomitans das gewöhnlich schielende) Auge zur Fixation gezwungen wird. Hinter der vorgehaltenen Hand tritt nun beim Lähmungsschielen das gesunde Auge in starke Schielstellung; die Ablenkung ist größer, als sie ursprünglich bei freiem Blick beider Augen war (sekundäre Schielablenkung oder sekundärer Schielwinkel). Die Zunahme der sekundären Schielablenkung tritt um so deutlicher hervor, je mehr das vom paretischen Auge zu fixierende Objekt in der Wirkungssphäre des paretischen Muskels liegt. Denn um durch ihn das Auge in die für die richtige Fixation erforderliche Stellung zu bringen, bedarf der Muskel eines abnorm starken Innervationsimpulses, der in gleichem Grade dem assoziierten gesunden Muskel des anderen Auges zufließt und an diesem nun voll zur Auswirkung kommt. Bei einer Parese des rechten Nervus abducens z. B. entsteht Einwärtsschielen des rechten Auges. Fixiert das gesunde linke Auge ein bestimmtes Objekt, so beobachten wir dabei die primäre Schielablenkung. Veranlaßt man jetzt das paretische rechte Auge zur Fixation, so erleidet sofort das gesunde linke Auge eine viel stärkere Schielablenkung, als sie am rechten Auge zu beobachten war; es ist dies die sekundäre Schielablenkung. Der abnorm starke Innervationsimpuls für den paretischen rechten Musculus rectus externus ist nämlich in demselben Grade dem gesunden assoziierten linken Musculus rectus internus zugeflossen.

Beim Strabismus concomitans bleibt der Grad der Schielstellung bei dieser Prüfung, wie gesagt, unverändert. (Um die sekundäre Schielablenkung beobachten zu können, hält der Untersucher seine Hand so vor das Auge des Patienten, daß diese in der Medianlinie mit der Stirn einen Winkel von ca. 75° bildet.) Als weitere Unterscheidung der beiden Schielarten kann in praxi gelten, daß ein Schielen mit Diplopie immer der paretischen Genese ver-

dächtig ist, während ein ohne Doppeltsehen einhergehendes Schielen meist ein gewöhnliches, ein konkomitierendes ist.

Gerade in dieser Hinsicht aber ist die Beurteilung des beginnenden manifesten konkomitierenden Divergenzschielens für den Nichtophthalmologen oft recht schwierig. Ist Doppeltsehen nachweisbar vorhanden, was hierbei, wie erwähnt, durchaus nicht zur Regel gehört, so wird man die Klagen über Kopfschmerz, Schwindel und Übelkeit (man faßt dieselben unter der Bezeichnung „muskuläre Asthenopie“ zusammen) mit Recht auf die Motilitätsstörung beziehen dürfen. Sehr oft behaupten aber die Kranken, doppelt zu sehen, während es sich tatsächlich nur um ein Verschwommensehen infolge fehlender oder falscher Korrektion der mit dem Strabismus divergens meist verbundenen Myopie handelt. Einer solchen Ungenauigkeit in der Angabe über die Art der Sehstörung begegnen wir keineswegs nur bei ungebildeten, sondern nahezu ebensooft bei durchaus intelligenten Patienten. So wird z. B. auch eine Verschwommenheit infolge vermehrten Tränenflusses oder Schleimabsonderung bei der Conjunctivitis als „Doppeltsehen“ bezeichnet, und erst kürzlich suchte mich ein in seinen sonstigen Angaben sehr exakter Herr mit einer peripheren rheumatischen Facialislähmung und dadurch bedingtem Lagophthalmus auf, dessen erste und ihn am meisten ängstigende Klage die war, er sehe plötzlich alles doppelt. Ich hielt ihm ein Prisma von etwa 15° mit der Basis nasenwärts vor das Auge (wobei es gleichgültig ist, ob rechts oder links) mit der Aufforderung, nach der brennenden elektrischen Birne der Untersuchungslampe zu blicken; jetzt sah er richtig doppelt und erkannte sofort, daß seine Sehstörung ganz anderer Art war. Zunächst ist also in allen Fällen, in denen über „Doppeltsehen“ geklagt wird, vom Arzt die Vorfrage zu erledigen, ob tatsächlich solches vorhanden ist.

Erkundigen wir uns weiterhin genauer nach dem Kopfschmerz und seinem zeitlichen Auftreten, so hören wir gar nicht selten, daß derselbe sich schon morgens beim Erwachen, ja selbst nachts einstellt und im Laufe des Tages vielleicht sogar geringer wird. In diesen Fällen müssen wir die Stellungsanomalie als Ursache der Beschwerden ablehnen, da natürlicherweise sich der von den Augen ausgehende Kopfschmerz erst nach mehr oder minder starker Inanspruchnahme der Augen entwickelt. Dieser Punkt wird nach meiner Erfahrung nicht nur vom Nervenarzte, sondern auch von vielen Augenärzten nicht genügend berücksichtigt. Über dem meist sinnfälligen objektiven Befunde läßt man die Anamnese, die hier oft durch wenige kurze Fragen sicheren Aufschluß zu geben vermag, außer acht.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse beim latenten Strabismus divergens, der zuweilen nur ein Vorstadium des manifesten Auswärtsschielens ist, bei weitem häufiger aber zeitlebens latent bleibt. Wie stellt man diese Form von Störung des Muskelgleichgewichts fest? Am einfachsten in der Weise, daß der (seitlich vom Patienten stehende) Untersucher ein in Augenhöhe entfernt liegendes Objekt (Bild an der Wand) fixieren läßt. Die Augen befinden sich zunächst in regelrechter Stellung. Schiebt der Untersucher hierauf seine Hand vor ein Auge des Patienten und beobachtet die Stellung des verdeckten Auges (s. oben), so weicht dieses im Falle einer latenten Divergenz nach außen ab. Zieht

er nun die Hand weg, so stellt sich das Auge wieder auf das fixierte Objekt ein, indem es sofort eine ruckartige Bewegung im Sinne der Adduction, also von außen nach innen, macht. Diese der ursprünglichen Ablenkung entgegengesetzte „Einstellbewegung" ist viel leichter sichtbar als die Abweichung des Bulbus hinter der deckenden Hand und deshalb das sicherste Zeichen der Gleichgewichtsstörung. Der Versuch fällt immer positiv aus, gleichgültig, ob das eine oder das andere Auge verdeckt wird.

Mit der latenten Divergenz oft eng verbunden ist die **Insuffizienz der Konvergenz,** d. i. die Unfähigkeit, durch längere Zeit die für die Naharbeit (durchschnittliche Arbeitsdistanz: 25—35 *cm*) erforderliche Naheinstellung (Konvergenz) der Bulbi aufzubringen. Ihr liegt nicht etwa eine Schwäche der Musculi recti interni zu grunde, sondern eine Schwäche der Konvergenzinnervation; sie ist von der Konvergenzlähmung nur graduell unterschieden. Während aber die latente Divergenz in der bei weitem größten Zahl der Fälle auf höhergradiger Myopie beruht, ist die Insuffizienz der Konvergenz von der Myopie vielfach unabhängig und wird meist bei schwächlichen, anämischen, aber auch bei völlig gesunden Individuen verschiedensten Alters gefunden. Hier beobachtet man bei Fernstellung der Augen regelrechte binokulare Fixation; bringt man aber das Objekt (z. B. die Fingerspitze) auf etwa $^1/_3$ *m* heran, so versagt sehr bald die Konvergenz, und man sieht ein Auge nach außen abweichen.

Der bisherigen Betrachtung wurden die relativ einfachen Verhältnisse von isolierten Augenmuskellähmungen zu grunde gelegt, wie sie sich vorzugsweise am Musculus rectus externus (bzw. am Nervus abducens) und am Musculus obliquus superior (bzw. am Nervus trochlearis) ergeben, weil jeder dieser Muskeln von seinem eigenen Nerven versorgt wird (alle übrigen äußeren Augenmuskeln werden vom Nervus oculomotorius versorgt; daher sind in seinem Gebiete isolierte Lähmungen selten; hier beobachtet man in der Regel Lähmungen von Muskelgruppen).

Konnte auf der einen Seite die große Bedeutung einer richtigen diagnostischen Auswertung dieser (isolierten) Lähmungstypen gezeigt werden, so ist anderseits hervorzuheben, daß sie eine genauere Lokalisation des Krankheitsherdes in der Nervenbahn nicht zulassen. Das klinische Bild der Abducens- und Trochlearisparese bleibt das gleiche, ob die Läsion im Muskel (orbital) oder im Nervenstamm (orbital oder basal), ob sie fascicular oder nuclear gelegen ist. Nur ein supranuclearer oder corticaler Sitz der Läsion ist hierbei auszuschließen.

Für die **Lokalisation** besser verwertbar sind die **Lähmungen von Muskelgruppen,** wie sie im Gebiete des Nervus oculomotorius aus dem oben angeführten Grunde auftreten. Eine einseitige komplette Oculomotoriuslähmung spricht für eine Läsion des Nervenstammes, u. zw. an der Fissura orbitalis superior oder weiter central an der Basis bis zu den Wurzeln. Peripher von der Fissura orbitalis, also in der Orbita, ist der Sitz unwahrscheinlich, da der Oculomotorius sich unmittelbar nach seinem Durchtritt durch die Fissur verzweigt. Ebenso ist ein nuclearer Sitz auszuschließen, da der Oculomotorius aus Zellkomplexen der gleichen und der gekreuzten Seite hervorgeht. Absolut verläßlich sind diese anatomischen Erwägungen jedoch nicht, da auch bei basalen Affektionen Lähmungen einzelner Oculomotoriusäste gefunden wurden.

Ist eine einseitige Oculomotoriuslähmung mit einer Extremitätenlähmung der anderen Seite vergesellschaftet (Hemiplegia alternans superior), so sitzt die Störung fascicular im unteren Teil des Hirnschenkelfußes, wo die Oculomotoriuswurzeln dicht an den Pyramidenbahnen vorbeiziehen. Aus Aus dem gleichen Grunde ist ein fascicularer Sitz bei Kombination einer einseitigen Abducenslähmung mit einer Extremitätenlähmung der anderen Seite anzunehmen. Die Abducenswurzel liegt der Pyramidenbahn an der hinteren Brücke an.

Die doppelseitige Oculomotoriuslähmung deutet auf eine Erkrankung der Vierhügel hin, die über den Oculomotoriuskernen gelegen sind.

Der Krankheitssitz ist in das Kerngebiet zu verlegen bei der Ophthalmoplegia interna, jener Lähmungsform, welche allein die inneren Augenmuskeln (Sphincter pupillae und Ciliar-, d. i. Akkommodationsmuskel) betrifft, ebenso bei isolierter Akkommodationslähmung beider Augen, vorausgesetzt natürlich, daß eine periphere Ursache, wie Atropin- oder Skopolaminwirkung, mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Eine einseitige Ophthalmoplegia interna spricht für Lues cerebrospinalis und stellt häufiger für lange Zeit das einzige Symptom dieser Erkrankung dar. Die doppelseitige Ophthalmoplegia interna ist meist toxischen Ursprungs, eine Teilerscheinung des Botulismus. Bei alleiniger Akkommodationslähmung beider Augen muß man an eine überstandene Diphtherie denken.

Auch die beiderseitige Ophthalmoplegia externa, d. h. die Lähmung sämtlicher äußeren Augenmuskeln bei Intaktheit der inneren Augenmuskulatur, ist in die Kernregion zu verlegen. Sie kann im Verlaufe von chronischen Erkrankungen des Centralnervensystems, wie Sklerosis multiplex, Tabes dorsalis und Paralyse, oder von akuten Infektionskrankheiten, wie Grippe und Typhus, oder im Verlaufe von chronischen Intoxikationen, insbesondere Alkoholismus, auftreten und ist durch eine Polioencephalitis haemorrhagica bedingt. Auch bei Bleiintoxikation beobachtet man diese Form der Ophthalmoplegie; doch ist hierbei der Sitz der Lähmung wohl in den Nerven selbst zu vermuten (nach Analogie der Muskellähmungen im Radialisgebiet).

Schließlich sind isolierte Augenmuskellähmungen bei hochgradiger Arteriosklerose als Folge kleiner Blutungen in den Nervenkernen aufzufassen. Ausnahmsweise kann aber eine solche Lähmung auch bei Arteriosklerose leichtern Grades mit absolut guter Prognose auftreten: vor 4 Jahren beobachtete ich einen 61jährigen Herrn mit einer akut entstandenen, vorübergehend kompletten einseitigen Abducenslähmung ohne jegliche voraufgehende Allgemeinerkrankung (auch die *Wassermann*sche Reaktion negativ), bei dem die neurologische Untersuchung sonst völlig normale Verhältnisse ergab und der interne Befund lediglich eine geringe Blutdrucksteigerung aufwies (148 *mm Hg*). Nach $2^1/_2$ Monaten hatte sich die Lähmung restlos zurückgebildet. Der Mann, der heute noch in sehr anstrengendem und aufregendem Berufsleben steht, zeigte seitdem keinerlei Krankheitserscheinungen und fühlt sich vollkommen gesund.

Auf einen supranuclearen oder corticalen Krankheitsherd weisen die zuerst von *Prévost* als „Déviation conjugée“ beschriebenen Läh-

mungen assoziierter Augenbewegungen hin; denn supranuclear oder cortical liegen die Assoziationscentren der Augenmuskelnerven. In der Regel sind es apoplektische Insulte und Erweichungsherde embolischer oder thrombotischer Art, seltener Tumoren oder Traumen, von denen diese Centren getroffen werden. In solchen Fällen conjugierter Blicklähmung besteht gleichmäßig an beiden Augen ein Ausfall der Wendung nach rechts oder links, nach oben oder unten, oder ein Ausfall der Konvergenz. Der Kopf ist gewöhnlich nach der Seite der fehlenden Blickbewegung gedreht, also z. B. nach rechts bei Lähmung der Rechtswendung. Richtet man den Kopf geradeaus und führt dem Kranken ein Objekt von links nach rechts vorbei, so folgen seine Augen nur bis zur Mittellinie und bleiben dann stehen. Man ist versucht, eine gleichzeitige Lähmung des linken Musculus rectus internus und des rechten Musculus rectus externus anzunehmen; aber eine Annäherung des Objektes in der Mittellinie läßt sofort erkennen, daß die Konvergenzfunktion des Musculus rectus internus intakt ist. Nur die Seitenwendungsfunktion des Rectus internus ist also gelähmt. Umgekehrt ist das Verhalten dieses Muskels bei der Konvergenzlähmung. Auch dadurch noch unterscheiden sich die Blicklähmungen von den isolierten und multiplen Augenmuskellähmungen, daß nur selten über Doppeltsehen geklagt wird, da der Beweglichkeitsausfall an beiden Augen meist ein gleichmäßiger ist.

Die konjugierte Abweichung der Bulbi ist im ersten Stadium der Erkrankung die auffallendste Erscheinung der Hemisphärenläsion; die beiden Augen sind dabei in der Regel nach der Seite des Krankheitsherdes gerichtet und — bei gleichzeitiger Hemiplegie — von der gelähmten Seite weggewendet. Bei einem Herde in der rechten Hemisphäre würde ein Ausfall der Linkswendung bestehen; die Augen würden nach rechts abweichen, da die intakten Rechtswender das Übergewicht über die gelähmten Linkswender gewinnen.

Bezüglich der Lokalisation ist die Form von seitlicher Blicklähmung von besonderem Interesse, welche mit einer gleichseitigen Abducens- und Facialisparese und mit einer Lähmung der entgegengesetzten Körperhälfte (Hemiplegia alternans inferior) verbunden ist, so daß die assoziierte Ablenkung der Bulbi nach den gelähmten Gliedern hin erfolgt. Dieses Krankheitsbild ist für einen Pons herd charakteristisch, da in der Brücke die schon gekreuzten Nervenfaserbahnen für die Seitenwender der Augen und den Nervus facialis dicht an den noch ungekreuzten Pyramidenbahnen vorbeiziehen, so daß sie insgesamt durch einen einzigen Herd leicht zerstört werden können.

Bedurften die Lähmungen der Augenmuskeln infolge ihrer großen diagnostischen Bedeutung an dieser Stelle einer ausführlicheren Darstellung, so können die an sich sehr interessanten **Reizerscheinungen an dem Augenmuskelapparat** um so kürzer behandelt werden. Wir wollen hier nur ihre häufigste Form besprechen, den

## Nystagmus,

worunter man rasch hintereinander, in einem gewissen Rhythmus auftretende kurze Bewegungen der Augen vom Charakter klonischer Krämpfe versteht. Am häufigsten sind es gleichsinnige Pendelbewegungen beider Augen in horizontaler

Richtung (Nystagmus horizontalis), mitunter sind es drehende Bewegungen (Nystagmus rotatorius), seltener sind es vertikale Schwingungen der Bulbi (Nystagmus verticalis). In der Regel betrifft der Nystagmus beide Augen, doch ist auch ein unilateraler Nystagmus nicht allzu ungewöhnlich. Von diesen echten Pendelbewegungen sind zu unterscheiden die nystagmischen Zuckungen (Rucknystagmus), die ebenso wie der echte Nystagmus bei verschiedenen Nervenleiden zu beobachten sind. Bei den nystagmischen Zuckungen, die besonders bei seitlicher extremer Blickrichtung auftreten, erfolgt die eine Komponente der Bewegung rasch, dagegen die andere entgegengesetzte, die den Bulbus in seine Ausgangsstellung zurückführt, erheblich langsamer. Die willkürlichen Augenbewegungen (d. h. die Blickfähigkeit) sind bei beiden Nystagmusarten im allgemeinen nicht beeinträchtigt; doch kann der Nystagmus bei Nervenleiden auch mit Augenmuskellähmungen kompliziert sein.

Bekanntlich ist der Nystagmus ein wichtiges diagnostisches Symptom der Sklerosis multiplex, das hier zu den übrigen motorischen Störungen, insbesondere zum Intentionszittern, in Analogie zu bringen ist. Nach Angabe französischer Autoren tritt der Nystagmus in 50%, ja sogar in einem noch höheren Prozentsatz aller Fälle von disseminierter Sklerose auf. *Uhthoff*, der bei seinen statistischen Untersuchungen eine scharfe Trennung des echten Nystagmus von den nystagmusartigen Zuckungen vornahm, fand diese in 46%, während der echte Nystagmus nur in 12% der Fälle beobachtet wurde. Eine solche Unterscheidung ist aber für die Diagnose notwendig. Denn während das Experiment, die klinische Erfahrung und Sektionsbefunde es sicherstellen, daß der Sitz des echten Nystagmus — wenigstens bei der multiplen Sklerose — central im Gehirn (Mittelhirn, Vierhügel, Medulla oblongata und Kleinhirn) zu suchen ist, kann dies für die nystagmischen Zuckungen nur vermutet werden, ja für eine Reihe von Fällen derselben muß sogar die Möglichkeit einer peripheren Nervenaffektion als Ursache zugegeben werden.

Im Vergleiche zur multiplen Sklerose ist der echte Nystagmus bei anderen Erkrankungen des Centralnervensystems eine recht seltene Erscheinung. Dagegen begegnet man hier relativ häufig den nystagmischen Zuckungen; von solchen cerebralen Affektionen möchte ich nur die Meningitis, die akute Encephalitis lethargica, die *Friedreich*sche hereditäre juvenile Ataxie, Hirntumoren und Hirnabscesse anführen. Auch bei Erkrankungen des Gehörgangs beobachtet man diese Nystagmusform, deren Interesse durch die Arbeiten *Báránys* über die Beziehungen der Bogengänge und des Nervus vestibularis zu den Augenmuskeln neuerdings ein allgemeineres geworden ist. Hier entstehen die Zuckungen als Folge einer Reizung des Nervus vestibularis im Labyrinth. So ergibt auch eine sorgfältige Untersuchung der Fälle von *Menière*schem Symptomenkomplex fast immer das Vorhandensein von nystagmischen Zuckungen in der seitlichen Endstellung der Bulbi. Auch bei manchen cerebralen Affektionen sind sie wahrscheinlich als Reizerscheinungen des Nervus vestibularis oder seiner Verbindungen mit den Augenmuskeln aufzufassen.

Da nun der Nystagmus vielfach auf eine ernste Erkrankung des Centralnervensystems hinweist, ist es von besonderer Wichtigkeit, zu wissen, daß es vom ätiologischen Gesichtspunkte aus noch andere Formen des Nystagmus gibt, die

lediglich durch in den Augen selbst gelegene pathologische Prozesse oder abnorme Zustände bedingt sind. Dieser **„optische Nystagmus"**, der in der Regel angeboren bzw. in frühester Kindheit erworben ist, kommt in Verbindung mit mehr oder minder hochgradiger Schwachsichtigkeit vor, sehr häufig als Folge von Blennorrhoea neonatorum, wenn dichte Hornhauttrübungen oder eine Starbildung am vorderen Linsenpol zurückgeblieben sind. Ebenso führen der eigentliche angeborene Star, der Albinismus, die angeborene totale Farbenblindheit, starke Refraktionsfehler und die Retinitis pigmentosa zum Nystagmus. Charakteristisch für den angeborenen Nystagmus ist das Fehlen von Scheinbewegungen, durch welche sonst die Nystagmuskranken sehr belästigt werden.

Als funktionelle Neurose infolge Überanstrengung der Augenmuskeln ist der „Nystagmus der Bergleute" aufzufassen, der ausschließlich bei solchen vorkommt, welche in Kohlengruben arbeiten und hierbei gezwungen sind, stundenlang bei höchst mangelhafter Beleuchtung ihre Augen schräg nach oben zu richten. Bei diesen Leuten entstehen so lebhafte Scheinbewegungen der betrachteten Gegenstände, daß ein hieraus resultierendes Schwindelgefühl ihnen die Weiterarbeit unmöglich macht.

Im Gegensatze zu den anderen Nystagmusformen ist der Nystagmus der Bergleute aber heilbar. Wird die Arbeit in den Kohlengruben eingestellt, so verschwindet er nach einiger Zeit.

Die bisher betrachteten Störungen der Motilität betrafen die quergestreiften äußeren Augenmuskeln. Von nicht geringerer Bedeutung für die Diagnose der Erkrankungen des Centralnervensystems sind die Störungen der **glatten inneren Augenmuskeln;** es sind dies die beiden vom Oculomotorius (bzw. von dem mit dem Nervus oculomotorius verbundenen parasympathischen „kranial-autonomen System") versorgten: der Sphincter pupillae und der Musculus ciliaris (Akkommodationsmuskel) sowie der dem Sympathicus unterstellte Dilatator pupillae.

Die pathologischen Veränderungen des Ciliarmuskels haben wir bei der Oculomotoriuslähmung hinreichend kennengelernt. Wir sahen, daß dieser Muskel isoliert erkranken kann, am häufigsten nach einer überstandenen Diphtherie (postdiphtherische Akkommodationslähmung). Gewöhnlich wird der Ciliarmuskel gleichzeitig mit dem Sphincter pupillae ergriffen (Ophthalmoplegia interna).

Eine besondere Besprechung verlangen die Störungen des Sphincter und Dilatator pupillae, der beiden in der Iris gelegenen antagonistisch wirkenden Muskeln, welche die

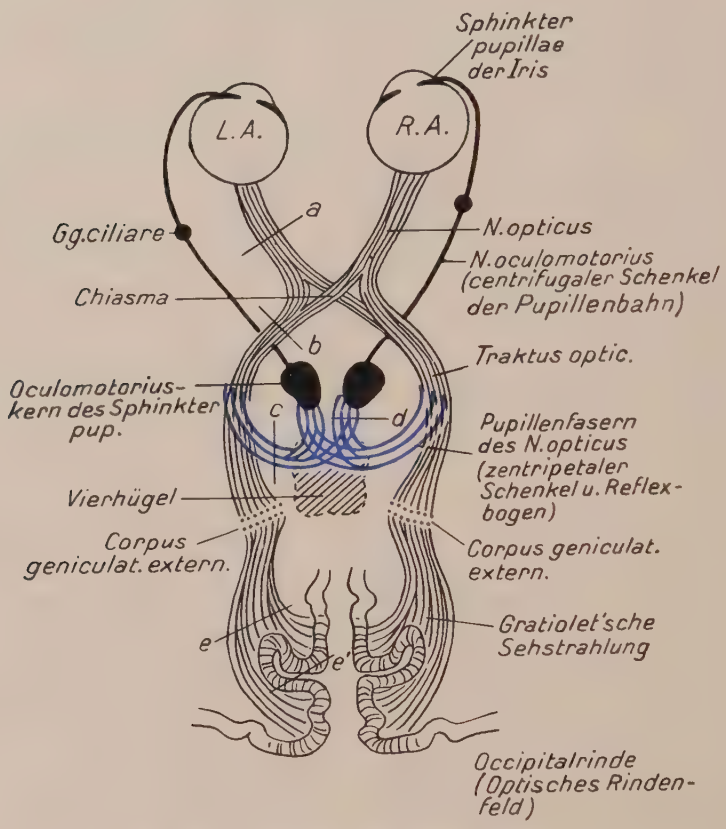
## Pupillenbewegung

vermitteln.

Zunächst einige anatomisch-physiologische Bemerkungen zur Pupillenreaktion an Hand umseitiger schematischer Darstellung der Pupillenbahn (Fig. 15) Nach der herrschenden Theorie enthält die Netzhaut außer den Sehfasern, welche den Lichtreiz zum corticalen Sehcentrum (Occipitalrinde in der Umgebung der Fissura calcarina = optisches Rindenfeld) leiten, noch besondere Pupillenfasern.

Nach *v. Hess* ist die pupillomotorische Erregbarkeit der Netzhaut nur auf einen kleinen Bezirk der Fovea centralis und ihre nächste Umgebung beschränkt. Die Pupillenfasern nehmen im Sehnerven, im Chiasma und im Tractus opticus den gleichen Weg wie die Sehfasern, mit welchen sie vermischt sind, und erfahren daher im Chiasma wie diese eine Halbkreuzung. Soweit der zentripetale Schenkel der Pupillenbahn. — Vor den primären subcorticalen Opticus-

Fig. 15.




Schema der Pupillenbahn nach *E. Fuchs* (modifiziert).

centren (Thalamus opticus, Corpus geniculatum externum, vordere Vierhügel) trennen sich die Pupillenfasern von den Sehfasern und ziehen in den Oculomotoriuskern des Sphincter pupillae. Dies ist der eigentliche Reflexbogen der Pupillenbahn, der jedoch seiner Lage nach nicht genau bekannt ist. Nebenstehende schematische Darstellung ist lediglich hypothetisch unter Berücksichtigung des Vorkommens einer einseitigen reflektorischen Pupillenstarre. — Vom Sphincterkern gehen die Pupillenfasern durch den Nervus oculomotorius zur Pupille, zentrifugaler Schenkel der Pupillenbahn. — Jeder Sphincterkern innerviert die Pupille der gleichen Seite. Infolge der Halbkreuzung im Chiasma wird der Lichtreiz von jedem Auge aus zu **beiden** Sphincterkernen geleitet. Es tritt daher bei Belichtung eines Auges eine Verengerung beider Pupillen ein. Die Pupillarreaktion des belichteten

Auges nennt man die direkte, die des anderen Auges die indirekte oder konsensuelle Pupillenreaktion.

Die schematische Darstellung (Fig. 15) zeigt, daß eine Läsion des pupillomotorischen Netzhautbezirks oder eine Läsion des Opticusstammes bei *a* eine „amaurotische Pupillenstarre" zur Folge hat. Eine Läsion des Tractus opticus bei *b* oder des eigentlichen Reflexbogens der Pupillenbahn bei *c* zieht eine „hemianopische Pupillarreaktion" nach sich. Bei einer Läsion proximal von der Abzweigungsstelle der Pupillenfasern (der inneren Kapsel, der *Gratiolet*schen Sehstrahlung oder Occipitalrinde), z. B. bei *e* oder *e'*, fehlt dagegen die hemianopische Pupillarreaktion. Eine Läsion der Pupillenbahn bei *d* würde eine einseitige „reflektorische Pupillenstarre" ergeben.

Wer gewohnt ist, die Augen ins Bereich seiner Krankenuntersuchung miteinzubeziehen, übersieht nach meiner Erfahrung pathologische Veränderungen der Pupillen als solche im allgemeinen nicht; dagegen werden dieselben sehr oft unrichtig gedeutet. Überraschend häufig begegnen wir einer gewissen Unklarheit hinsichtlich der Bedeutung der Ausdrücke „reflektorische Pupillenstarre" und „absolute Pupillenstarre". Man hält diese beiden nur für graduell verschieden, während zwischen ihnen ein prinzipieller Unterschied vorhanden ist, und versteht es deshalb nicht, wenn der Ophthalmologe etwa die Diagnose „absolute Pupillenträgheit stellt. Deswegen sei hervorgehoben: „reflektorische Pupillenstarre" beziehungsweise „reflektorische Pupillenträgheit" nennt man das isolierte Fehlen bzw. eine isolierte Trägheit der Lichtreaktion (sowohl der direkten wie der konsensuellen) bei völlig erhaltener, ja sogar in der Regel erheblich gesteigerter Konvergenzreaktion (sowie der weniger interessierenden, gleichfalls Pupillenverengerung bewirkenden Lidschlußreaktion. Die durch sensible und psychische Reize hervorzurufenden Erweiterungsreaktionen der Pupille sind dagegen, der Lichtreaktion entsprechend, träge bzw. erloschen). Unter „absoluter Pupillenstarre" bzw. „absoluter Pupillenträgheit" (auch „totale" Starre bzw. Trägheit genannt) verstehen wir ein Fehlen bzw. eine Trägheit der Licht- **und** Konvergenzreaktion (sowie aller anderen Arten von Pupillenreaktionen mit Ausnahme der Lidschlußreaktion, die häufiger auch bei absoluter Pupillenstarre erhalten bleibt). Die Bezeichnung „absolut" (bzw. „total") drückt also nicht den Grad der Störung einer bestimmten Reaktionsform aus, sondern die Tatsache, daß sämtliche Reaktionen der Pupille geschädigt bzw. vernichtet sind. Von der Ophthalmoplegia interna ist die absolute Pupillenstarre dadurch unterschieden, daß diese eine reine Pupillenstörung darstellt, während bei der Ophthalmoplegia interna auch der Akkommodations(Ciliar)muskel gelähmt ist.

Die reflektorische Pupillenstarre ist in einer großen Zahl von Fällen mit einer mehr oder minder starken Miosis verbunden, die so hochgradig sein kann, daß der Durchmesser der Pupille nur wenig mehr als 1 *mm* beträgt. Hierdurch erhält das Auge ein stumpfes ausdrucksloses Aussehen, das meist auch dem Laien sofort auffällt. Die Pupillenverengerung ist oft an beiden Augen ungleichmäßig; es besteht also eine Pupillendifferenz (Anisokorie),

ein weiteres wichtiges Zeichen der reflektorischen Pupillenstarre. Die Ursache der Miosis ist noch nicht klargestellt.

In der Regel tritt die reflektorische Pupillenstarre (bzw. Pupillenträgheit) doppelseitig auf, wobei jedoch der Grad der Störung an beiden Augen verschieden sein kann. Seltener ist dieselbe nur einseitig, das andere Auge also völlig normal; diese hat klinisch jedoch die gleiche ominöse Bedeutung wie die doppelseitige reflektorische Pupillenstarre. Die Pupillenstarre, die reflektorische wie die absolute, ist sehr häufig mit einer Entrundung der Pupille verbunden, welche infolge einer Verschiedenheit des Muskeltonus in den einzelnen Segmenten des Sphincter pupillae zu stande kommt. Diese Pupillenentrundung weist immer auf eine centrale Störung hin. Deshalb wäre es folgenschwer, sie mit Deformierungen des Pupillarsaums aus anderer Ursache, etwa mit einer hinteren Synechie als Folge einer überstandenen Iritis oder mit Sphinctereinrissen infolge von Kontusionsverletzungen des Augapfels, zu verwechseln.

Zu beachten ist, daß die Veränderungen der Pupillarreaktionen bei der reflektorischen wie bei der absoluten Starre sich in der Regel sehr langsam entwickeln, und daß der Prozeß in irgend welchem Stadium der Pupillenträgheit lange Zeit, ja sogar dauernd verharren kann. Die diagnostische Bedeutung der reflektorischen Pupillenträgheit ist keine andere wie die der reflektorischen Starre. Das gleiche gilt für die absolute Pupillenträgheit bzw. Pupillenstarre. Bei älteren Individuen, etwa vom 55. Lebensjahr ab, wird die Diagnose jedoch bei Doppelseitigkeit der absoluten Pupillenträgheit zuweilen Schwierigkeit machen, weil in diesem Lebensalter die verschiedenen Pupillarreflexe häufig physiologischerweise schon erheblich vermindert sind oder wegen der im späteren Alter physiologisch eintretenden Enge der Pupille mindestens weniger deutlich in Erscheinung kommen. Bei Einseitigkeit der Störung bringt der Vergleich mit dem anderen Auge leicht Klarheit.

Es sei nochmals betont, was aus dem Gesagten eigentlich schon hervorgeht: Pupillenträgheit, reflektorische wie absolute (totale), ist dann anzunehmen, wenn die Reaktion zwar vorhanden, aber mehr oder minder stark herabgesetzt ist. Die Pupillenträgheit braucht nicht immer das Vorstadium der Starre zu sein. Bei der Encephalitis lethargica stellt sie beispielsweise den Übergang zur Heilung dar. Ferner sei daran erinnert, daß nicht jede Trägheit der Pupillenreaktion eine centrale Schädigung bedeutet: bei und nach Iritis ist sie die Folge von Verwachsungen der Iris; beim Glaukom, dessen relativ weite und schlecht reagierende Pupille so häufig verkannt wird, ist sie der Ausdruck einer Drucklähmung der Irismuskulatur infolge der dauernden intraokularen Tensionserhöhung. Im vorgerückten Alter kann sie Folge einer Sklerose des Irisstroma oder des Pupillarsaums sein. Auch bei starker Herabsetzung des Sehvermögens aus rein peripherer Ursache (z. B. bei der sog. Retinitis pigmentosa) beobachten wir öfter eine stärkere Verminderung der Lichtreaktion.

Die reflektorische Pupillenstarre in Kombination mit Miosis spricht für Tabes oder Paralyse. Nimmt man das Mittel aus mehreren statistischen Erhebungen von neurologischer und ophthalmologischer Seite, so würde sie in 70% dieser Erkrankungen auftreten, während

sie bei der Lues cerebrospinalis durchschnittlich nur in 19% der Fälle gefunden wurde. Demgegenüber sind die Beobachtungen von reflektorischer Pupillenstarre aus anderer Ätiologie so überaus selten, daß sie hier keiner Erörterung bedürfen.

Die absolute (totale) Pupillenstarre, mit Mydriasis kombiniert, spricht für **Lues cerebri.** Man findet sie bei der erworbenen wie bei der angeborenen Lues. Als metaluetische Veränderung sieht man sie fast nur bei der Paralyse, u. zw. vorzugsweise bei ihrer juvenilen Form. Bei der Tabes ist „absolute" Pupillenstarre recht selten. Erwähnt sei noch, daß dieselbe hie und da bei Intoxikationen, Botulismus, chronischem Alkoholismus und Bleiintoxikation, ausnahmsweise auch bei akuten Infektionskrankheiten, Influenza, Diphtherie, beobachtet wird.

Ein außerordentlich seltenes Vorkommnis ist die „isolierte Konvergenzstarre" der Pupille, welche das völlige Gegenstück zur reflektorischen Pupillenstarre darstellt. Die Lichtreaktion ist erhalten, dagegen fehlt die Pupillenverengerung bei der Naheeinstellung der Augen. Konvergenzstarre wurde als postdiphtherische Lähmung, ferner einmal bei Tabes und bei einem Tumor der Vierhügelgegend gefunden.

Zu Verwechslungen und deshalb zu diagnostischen Irrtümern gibt häufiger die „amaurotische Pupillenstarre" (Reflextaubheit der Pupille) Anlaß. Dieselbe tritt bei Erblindung eines Auges infolge von Erkrankungen der Netzhaut oder des Sehnerven ein. An dem erblindeten Auge fehlt die direkte Lichtreaktion, ebensowenig kann von diesem aus eine indirekte (konsensuelle) Lichtreaktion am gesunden Auge hervorgerufen werden. Dagegen tritt bei Belichtung des gesunden Auges die indirekte Pupillarreaktion an dem erblindeten prompt ein; in diesem Falle verengern sich also beide Pupillen. Die Konvergenzreaktion ist an beiden Augen normal.

Eine besondere Form der amaurotischen Lichtstarre ist die „hemianopische Pupillenstarre". Hier bleibt die direkte wie die indirekte Lichtreaktion bei Belichtung der erblindeten Netzhauthälften aus, wogegen diese Reaktionen bei Belichtung der sehenden Netzhauthälften prompt erfolgen. Die Feststellung der hemianopischen Pupillenstarre bedarf jedoch einer komplizierten Methodik, da eine exakt halbseitige Belichtung der Netzhaut nicht ohneweiters zu erreichen ist. Anderseits kann die Diagnose der hemianopischen Starre für die Lokalisation des Krankheitsherdes von Bedeutung werden; sie weist nämlich darauf hin, daß die Störung distal von der Abzweigungsstelle der Pupillarfasern des Opticus zum Oculomotoriuskern sitzt, also im Tractus opticus (Tractushemianopsie). Ist bei einer Hemianopsie der Lichtreflex der Pupille auch durch Belichtung der erblindeten Netzhauthälften zu erzielen, fehlt also die hemianopische Pupillenstarre, so kann die Läsion nur proximal von der Abzweigungsstelle der Pupillarfasern liegen, u. zw. in der innern Kapsel, in der Sehstrahlung oder in der Hirnrinde des Hinterhauptlappens an der Fissura calcarina (Occipitalhemianopsie).

Große Schwierigkeiten verursachen dem Nervenarzte nach meiner Erfahrung atypische Pupillenbefunde. Man begegnet dabei der Neigung, derartige Abweichungen von der Norm allzu rasch als pathologisch zu deuten —

hier um so verhängnisvoller, da mit solcher Feststellung fast immer der Weg zu einer schweren Erkrankung des Centralnervensystems gewiesen wäre; eine Ausnahme bildet wohl nur die einseitige Miosis bei Sympathicusparese als Teilerscheinung des bekannten *Horner*schen Symptomenkomplexes. Diese hat zwar stets pathologische Bedeutung, stellt aber in sehr vielen Fällen einen harmlosen Nebenbefund dar. Gegenüber der tabischen Miosis ist hervorzuheben, daß sich beim *Horner*schen Symptomenkomplex die Lichtreaktion prompt vollzieht und daß die Entrundung der Pupille fehlt.

Zweifellos gibt es Formen von Pupillenungleichheit (Anisokorie), denen keine Innervationsstörung zu grunde liegt und die nicht als pathologisch anzusprechen sind; zum Teil sind dieselben angeboren und mitunter familiär.

Ich kenne Familien, in denen mehrere Mitglieder durch mehrere Generationen diese Anomalie aufweisen. Man beobachtet sie auch hie und da bei Verschiedenheit der Refraktion der Augen (Anisometropie); das myopische Auge hat die weitere, das hypermetrope die engere Pupille. Diese und die congenitale Anisokorie sind als physiologisch daran zu erkennen, daß sie von jeher bestehen, daß die Untersuchung des Nervensystems keine Störungen ergibt, vor allem aber daran, daß beide Pupillen kreisrund sind sowie vollkommen prompt, u. zw. gleichmäßig gut auf Licht u. s. w. reagieren. Eine Ungleichheit der Pupillen, die gleichfalls keinerlei pathologische Bedeutung hat, ist nicht selten bei Betrachtung der Augen an der seitlich und vor dem Patienten aufgestellten Untersuchungslampe zu beobachten. Das dem Lichte nähere Auge zeigt dabei die engere Pupille. Im Hinblick darauf, daß bei Belichtung eines der beiden Augen in der Regel zwangsläufig am anderen Auge die konsensuelle Pupillenverengerung, wie man annahm, in g l e i c h e r Stärke eintritt, ist dieser Befund a priori auffällig. Tatsächlich ist aber die konsensuelle Lichtreaktion etwas weniger ausgiebig als die direkte. Im allgemeinen ist der Unterschied so gering, daß er praktisch nicht ins Gewicht fällt. Hiervon gibt es jedoch zweifellos Ausnahmen; die Differenz der beiden Lichtreaktionen wird so bedeutend, daß sie ohne Anwendung von Hilfsinstrumenten sinnfällig in Erscheinung tritt.

Das Physiologische dieses Befundes erhellt daraus, daß bei stärkerer Belichtung des ursprünglich der Lichtquelle abgewandten Auges nun dieses die engere Pupille zeigt, und daß die Pupillenungleichheit bei Tageslicht verschwindet und desgleichen, sobald man die Lampe von beiden Augen genau gleich weit entfernt hält.

Auch auf Fehlern der Untersuchungsmethode beruhen häufiger unrichtige Diagnosen von reflektorischer Pupillenträgheit und reflektorischer Pupillenstarre. Deshalb sei hier das Wesentliche der Methode angeführt und gleichzeitig auf die häufigsten Fehlerquellen hingewiesen. Zur Prüfung der Lichtreaktion setze man den Patienten einem Fenster gegenüber, das frei von Gardinen und Stores ist, da sonst auf der Hornhaut Reflexe entstehen, welche die Beobachtung sehr stören können. Ist man gezwungen, bei künstlicher Beleuchtung zu untersuchen, so ist das weiter oben Gesagte zu berücksichtigen. Man weist nun den Kranken an, nach einem möglichst entfernt und in Augenhöhe gelegenen Gegenstand zu blicken und das andere Auge mit der Hand zu verdecken. Der etwas seitlich vor dem Patienten stehende Arzt beschattet jetzt mit der eigenen Hand (nicht zu kurz!)

$^1/_2$ Minute und länger das zu untersuchende Auge, indem er den Kranken immer wieder ermahnt, seinen Fernblick in Gedanken beizubehalten bzw. — falls er dies nicht verstehen sollte — ins Leere zu schauen, wie mit offenen Augen schlafend. So wird die Pupille möglichst weit, und der Arzt zieht jetzt seine Hand von Zeit zu Zeit rasch weg, um die Verengerung derselben zu beobachten. Die Aufforderung des Patienten zum ständigen Fernblicken ist deshalb erforderlich, weil er an sich beim nahen Vorhalten der Hand des Arztes zur Naheeinstellung der Augen tendiert, wodurch infolge der mit dem Nahesehen verbundenen Konvergenz schon eine beträchtliche Pupillenverengerung (Konvergenzreaktion) eintritt, die wohl gelegentlich auch eine Lichtreaktion vortäuschen könnte, häufiger aber die Beurteilung der Promptheit und Ausgiebigkeit des Pupillenspiels stört. Bei jugendlichen Individuen mit physiologisch weiter Pupille und physiologisch rascher und kräftiger Lichtreaktion fallen alle diese Momente weniger ins Gewicht, dagegen sehr bei Personen jenseits der Vierzigerjahre, die eine physiologisch engere und geringer reagierende Pupille haben. Das gleiche gilt von starken Hypermetropen jugendlichen Alters. Je enger die Pupille, um so schwieriger ist zuweilen (durchaus nicht immer) die Beobachtung der Lichtreaktion. Deshalb ist in solchen Fällen eine l ä n g e r e (etwa 1 Minute) Beschattung der Augen vor Prüfung der Lichtreaktion besonders ratsam.

Unserer bisherigen Betrachtung der Motilitäts- und Pupillenstörungen würde sich am ungezwungensten die Besprechung des ophthalmoskopischen Befundes in seinen Beziehungen zu den Erkrankungen des Centralnervensystems anschließen, da dieser sehr häufig mit gleicher, wenn nicht mit noch größerer Exaktheit zur Diagnose des Grundleidens führt wie jene. Wenn ich gleichwohl den ophthalmoskopischen Befund erst an den Schluß setze, so geschieht es einmal deshalb, weil ich es nicht als meine Aufgabe betrachte, eine erschöpfende systematische Darstellung dieser Beziehungen zu geben, und weil ferner die nun folgenden Ausführungen das Verständnis für den Augenspiegelbefund in manchen Punkten zu erleichtern geeignet sind.

Deshalb möchte ich jetzt eine Reihe von Zuständen und pathologischen Prozessen der Augen besprechen, welche mit nervösen Beschwerden, mitunter solchen höchsten Grades, verbunden sind oder wenigstens sein können, ohne daß das Auge als Ausgangspunkt dieser Beschwerden erkannt wird, oder bei denen umgekehrt das Auge als Quelle cerebraler Symptome überwertet wird. Hierauf wurde eingangs schon kurz hingewiesen.

Dies gilt zunächst für eine große Gruppe von

## Refraktionsfehlern

in ähnlicher Weise, wie wir es bei der latenten Divergenz und der Insuffizienz der Konvergenz (vgl. S. 190 u. 191) kennengelernt haben. Dumpfer Kopfschmerz und rasche Ermüdbarkeit werden hierbei am häufigsten und dringlichsten beklagt.

Bei der meist großen Schwierigkeit, für den Kopfschmerz eine klare Ätiologie zu finden, läßt man meines Erachtens oft allzu schnell einen etwa nachgewiesenen Brechungsfehler als alleinige Quelle des Leidens gelten und beachtet zu wenig

die Tatsache, daß viele Myopen, Hypermetropen und Astigmatiker aller Grade und aller Altersklassen selbst bei fehlender oder mangelhafter Gläserkorrektion beschwerdelos durchs Leben gehen. Doch, um nicht mißverstanden zu werden, muß ich hier gleichzeitig nachdrücklich betonen, daß auch die Zahl derer durchaus nicht klein ist, die lange Zeit wegen ihres Kopfschmerzes mit allen möglichen Mitteln und Methoden (Hypnose und genügend lang fortgesetzte Psychoanalyse blieben nicht unversucht) vergeblich behandelt wurden und aus denen schließlich die korrigierende Brille sofort gesunde, arbeitsfreudige Menschen gemacht hat.

Die Klagen des **Myopen,** soweit sie den Nervenarzt interessieren, decken sich ungefähr mit dem, was von der latenten Divergenz gesagt wurde. Vom **Astigmatismus** ist hier nur kurz zu referieren, was übrigens aus dem Angeführten schon hervorgeht: er kann nervöse Störungen bedingen, tut es aber durchaus nicht immer. An dieser Stelle möchte ich auch die **Presbyopie** streifen, obwohl dieselbe ja einen physiologischen Prozeß darstellt, also kein Refraktionsfehler ist. Klagen nervöser Art hören wir nur von solchen Presbyopen, die aus anderer Ursache „nervös" sind und meist schon vor ihrer Presbyopie (beim Emmetropen gewinnt dieselbe mit etwa dem 45. Lebensjahr praktische Bedeutung) nervös waren.

Mit der Presbyopie, der Altersweitsichtigkeit, wird oft verwechselt und zusammengeworfen die von ihr grundverschiedene sog. Weitsichtigkeit, Übersichtigkeit, die **Hypermetropie** (s. Hyperopie). Gemeinsam ist beiden nur, daß die damit Behafteten in die Ferne relativ besser sehen als in der Nähe, daß sie bei der Nahearbeit das Objekt weiter weg von ihren Augen halten als der Normalsichtige und daß beide mit Konvexgläsern ausgeglichen werden. Der hypermetrope Enkel setzt mit Erfolg Großvaters Lesebrille auf.

Die Hypermetropie beansprucht, wie gleich gezeigt werden soll, durch gewisse Gruppen von Fällen das besondere Interesse des Neurologen. Der unkorrigierte Hypermetrop ist bekanntlich genötigt, schon für die Ferne seinen Akkommodationsmuskel anzuspannen, wenn er entfernte Objekte scharf sehen will, während emmetrope Augen beim Fernblick sich in ihrer Ruhelage befinden. Diese dauernde Akkommodationsarbeit, die zu einer anatomisch nachweisbaren Hypertrophie des die Akkommodation vermittelnden Ciliarmuskels führt, bedingt einen Beschwerdenkomplex, den man unter dem Begriff der „akkommodativen Asthenopie" zusammenfaßt und der ähnlich der „muskulären Asthenopie" in einem Gefühl von Unbehagen und Druck über den Augen, in schweren Fällen in starkem Kopfschmerz, Schwindel, ja Übelkeit besteht. Die Fähigkeit des jugendlichen Hyperopen, selbst einen höheren Grad seines Brechungsfehlers durch Akkommodation auszugleichen (der 10jährige hat eine Akkommodationsbreite von 15·0 Dioptrien, der 20jährige von 10·0 Dioptrien und der 40jährige verfügt noch über 5·0 Dioptrien), bildet eine Quelle diagnostischer Irrtümer — umsomehr als der Hyperop die gewohnte Akkommodation auch beim Versuch des Ausgleichs durch entsprechende Konvexgläser nicht ohne weiteres aufzugeben vermag.

Da gibt es nun eine Gruppe von Fällen, bei denen die Hyperopie als Ursache der „nervösen" Beschwerden überhaupt nicht erkannt wird; hier handelt es sich in der Regel um jugendliche Hyperopen mit großer Akkommodationsbreite. Der

Nervenarzt versäumt es vielleicht nicht einmal, auch die Augen ins Bereich der möglichen ätiologischen Faktoren zu ziehen, aber er begnügt sich mit der Frage, ob die Augen gesund wären und die Sehkraft gut sei? Der Patient bejaht die Frage; denn er ist sich seines Brechungsfehlers nicht bewußt; er sieht ja mit Hilfe seiner unbewußten Akkommodationsleistung in Ferne und Nähe wirklich vollkommen normal.

In einer zweiten Gruppe wird zwar die Hyperopie vom Nervenarzt anfänglich richtig erkannt und dem Augenarzt zur Korrektion überwiesen. Der Ausgleich der Hyperopie geschieht aber unvollkommen oder er macht Schwierigkeit. Daher schwinden die Beschwerden durch die Brille nicht und der Nervenarzt bekommt Zweifel daran, daß der Kopfschmerz tatsächlich nur von den Augen ausgehe. Die Unvollkommenheit der Korrektion kommt daher, daß der jugendliche Hyperop bei der Untersuchung seine gewohnte abnorme Akkommodation nur teilweise aufzugeben vermag. Man ermittelt dann nur einen kleinen, den manifesten Teil der Hyperopie, während der größere latent bleibt. Schwierigkeit der Korrektion entsteht dadurch, daß die Hyperopie zwar bei der Untersuchung richtig ermittelt wird, daß der Patient aber später trotz Tragens der richtigen Brille in seine gewohnte Akkommodation zurückverfällt und sich nun dadurch künstlich zum Myopen macht. Er sieht in die Ferne schlecht und legt deshalb die Gläser beiseite. Der Kopfschmerz besteht zunächst fort. Allmähliche Steigerung der Konvexgläser führt schließlich zum Ziele.

Noch größerer diagnostischer Schwierigkeit können wir bei einer dritten Gruppe begegnen. Die cerebralen Erscheinungen, Kopfschmerz, Schwindel und Neigung zu Übelkeit, sind hier so stark, daß demgegenüber die gleichzeitige Sehstörung nicht ins Gewicht fällt. Diese Patienten — ich verfüge über eine nicht geringe Zahl solcher Beobachtungen — suchen zuerst den Nervenarzt auf. Der neurologische Befund ist zwar im großen und ganzen negativ, immerhin besteht auf Grund der starken Beschwerden der Verdacht auf einen Hirntumor. Der Patient wird nun dem Augenarzt zur ophthalmoskopischen Untersuchung überwiesen. Dieser findet eine höhergradige bis starke Hypermetropie mit normaler oder mehr oder minder erheblich herabgesetzter Sehschärfe und einen ophthalmoskopischen Befund, den selbst ein Geübter von einer Papillitis, ja sogar in manchen Fällen von einer ausgesprochenen Stauungspapille nicht zu unterscheiden vermöchte. Die Diagnose Hirntumor besteht demnach scheinbar zu Recht. Aber die Hyperopie gibt zu denken. Wir kennen nämlich in einer größeren Zahl von höhergradig hyperopen Augen den Befund der sog. „Pseudoneuritis“, die auf einer congenital abnorm reichlichen Entwicklung des Stützgewebes zwischen den Nervenfasern der Papille beruht und so bedeutend sein kann, daß sogar eine beträchtliche Prominenz der Sehnervenscheibe genau wie bei der Stauungspapille resultiert. Wenn sonst keine Beschwerden vorhanden sind, die auf Neuritis hinweisen, ist die Diagnose ziemlich einfach. Sind aber so ausgesprochene cerebrale Symptome, wie bei den in Rede stehenden Fällen, vorhanden, so ist zuweilen die Differentialdiagnose gegenüber der echten Papillitis bzw. Stauungspapille selbst für den Erfahrensten sehr schwierig, ja mitunter im Augenblick überhaupt nicht möglich. Denn auch das gewöhnliche Kriterium, daß bei der Pseudoneuritis die Retinalgefäße normal sind, versagt oft. Hier bringen nur Nachuntersuchungen nach mehreren Wochen und

die Feststellung, daß der ophthalmoskopische Befund sich nach dieser Zeit in keiner Weise verändert hat, die definitive Entscheidung, vorausgesetzt, daß nicht etwa das Schwinden der Beschwerden durch die Brillenkorrektion die Sachlage sofort klärt.

Während Motilitätsstörungen und Refraktionsfehler in der Regel mit einem langsam ansteigenden dumpfen Stirnschmerz oder dumpfen diffusen Kopfschmerz verbunden sind, trägt der durch

## Entzündungen der Augen

bedingte Kopfschmerz mehr oder minder den Charakter der Neuralgie. Ich möchte vorausschicken: Entzündungen der Conjunctiva, Cornea und Sclera werden kaum jemals den Nervenarzt beteiligen, jedenfalls ihm kein Anlaß zu falscher Deutung sein. Diese Membranen, insbesondere die Cornea, sind zwar reichlich mit sensiblen Trigeminusfasern versehen, aber die von ihnen ausgehenden, mitunter fast unerträglichen Schmerzen werden in erster Linie im Auge selbst empfunden. Entzündungen der Aderhaut und Netzhaut verlaufen ohne Schmerzen, da diese Häute keine sensiblen Nervenfasern besitzen. Das gilt zwar auch für den Sehnerven; trotzdem geht die akute retrobulbäre Neuritis mit Schmerzen einher, die von den sensiblen Trigeminusfasern der Opticusscheiden ausgehen. Hier beherrscht übrigens die Sehstörung so sehr das Krankheitsbild, daß die davon Betroffenen fast stets beim Augenarzt erste Hilfe suchen.

Anders liegen die Dinge bei den Entzündungen des vorderen Uvealabschnitts, der Iris und des Corpus ciliare (Iritis und Cyclitis, häufig kombiniert in Form der Iridocyclitis) sowie bei der intraokularen Drucksteigerung (Glaukom). Hierbei können Schmerzen auftreten, über deren Ursprung der Patient im unklaren bleibt und für welche er zuweilen den Neurologen für zuständig hält. Da die Schmerzen in manchen Fällen dieser Leiden ohne wesentliche, jedenfalls ohne äußerlich leicht erkennbare Entzündungssymptome einhergehen, wird auch von nervenärztlicher Seite das Auge als Quelle der Beschwerden verkannt.

Bei diesen Erkrankungen strahlen die Schmerzen nämlich vom Auge gewöhnlich in die Umgebung aus, besonders in die Stirn, hie und da auch nach den Ohren und nach den Zähnen des Oberkiefers und sind hier oft von gleicher Intensität wie an ihrem Ausgangspunkte. Diese als „Ciliarneuralgie“ bezeichneten Schmerzen zeigen mitunter in der Tat einen ausgesprochen neuralgischen Charakter; sie treten anfallsweise auf, ja täglich zu ganz bestimmten Zeiten, wie die echte Neuralgie, ohne daß sich übrigens das Auge — selbst während des Anfalls — für den nicht geschulten Untersucher nennenswert rötet oder trübt. Insbesondere können die nach der Stirn ausstrahlenden Schmerzen so beträchtlich sein, daß sich der Kranke des Ausgangspunkts derselben gar nicht bewußt ist. Selbst bei direktem Befragen gibt er zuweilen an, daß er in den Augen keinerlei Schmerz empfinde, und die Täuschung kann noch dadurch gesteigert werden, daß auch bei voll entwickelter Iritis und Iridocyclitis das Sehvermögen nicht vermindert zu sein braucht. Dem in der Augenuntersuchung geübten Arzte wird allerdings die während solcher Attacken stets vorhandene (mindestens) leichte Ciliarinjektion

nicht entgehen und unterwirft er das Auge der fokalen Beleuchtung bei gleichzeitiger Betrachtung mit der Lupe, so stellen ihm Präcipitate (entzündliche Zell- und Fibrinniederschläge aus dem Kammerwasser auf der Hinterwand der Hornhaut) und häufiger auch hintere Synechien (zwischen dem Pupillarrand und der vorderen Linsenkapsel) die Diagnose klar.

Diese an sich so einfache Untersuchungsmethode wird aber vielfach unterlassen. Hierzu kommt noch, daß anderseits die echte Trigeminusneuralgie, z. B. die nach Grippe, ein der Iritis ganz ähnliches klinisches Bild am Auge bedingen kann: lebhafte Rötung, Lichtscheu und Tränen. Es kann also eine Iritis bzw. Iridocyclitis ebensosehr mit einer Trigeminusneuralgie verwechselt werden, wie umgekehrt diese mit jener. Differentialdiagnostisch wichtig ist die Erfahrungstatsache, daß die vom Auge ausgehenden Schmerzen, selbst die heftigsten des akuten Glaukoms, niemals den für die Trigeminusneuralgie im Anfall so typischen Druckschmerz am Foramen supra- oder intraorbitale zeigen, obwohl doch die Schmerzempfindung am Auge gleichfalls durch Trigeminusfasern vermittelt wird. Auch die chronischen Formen von Iritis und Iridocyclitis gehen nicht selten mit quälendem Kopfschmerz einher, der jedoch als dumpfer Druck empfunden wird und kaum jemals neuralgischen Charakter annimmt. Ein Verkennen des Ursprungs der Beschwerden ist hierbei um so leichter, als diese Entzündungsform an äußerlich blassen oder nur minimal injizierten, reizfreien Augen ohne stärkere Sehstörung bestehen kann. Auch hier wird die fokale Beleuchtung Präcipitate oder Synechien oder beides aufweisen und so vor Irrtümern schützen.

Vielleicht ist es nicht überflüssig, diese Untersuchungsmethode, die in jedem mäßig verdunkelten Zimmer vorgenommen werden kann, kurz ins Gedächtnis zu bringen: Ein Licht (am besten eine gewöhnliche mattierte elektrische Birne) wird zur Seite und etwas nach vorn von dem Kranken aufgestellt. Zwischen Lichtquelle und dem zu untersuchenden Auge bringt man mit der rechten Hand eine starke Konvexlinse (von ca. 20 Dioptrien, wie sie die üblichen Augenspiegelbestecke enthalten), u. zw. so, daß sich die Linse mit ihrer vollen Fläche etwa um ihre Brennweite, also 5 *cm* vom Auge entfernt, befindet. Auf diese Weise werden die Lichtstrahlen auf die Oberfläche des Auges konzentriert. Dasselbe erreicht man annähernd auch dadurch, daß man das Licht einer gut, aber nicht weit leuchtenden elektrischen Taschenlampe unter einem Winkel von etwa 45° auf das Auge auffallen läßt. Sehr zweckmäßig ist es, diese seitliche oder fokale Beleuchtung mit einer Lupenbetrachtung der Cornea und der Iris zu kombinieren, indem man mit der linken Hand die zweite, dem Augenspiegel beigegebene Konvexlinse von 12—13 Dioptrien vor das Auge des Patienten hält. Nebenbei sei erwähnt, daß die Methode der fokalen Beleuchtung durch die Einführung der *Gullstrand*schen Spaltlampe in Verbindung mit dem binokularen Hornhautmikroskop eine ungeahnte Vollkommenheit erreicht hat. Durch die Wahl von Lichtquellen mit hoher specifischer Intensität (Nernst- oder Nitralampe) ist an dem Hornhautmikroskop die Anwendung von Linsensystemen ermöglicht, welche eine Steigerung der mikroskopischen Vergrößerung bis auf das 108fache zuläßt. Durch diese Untersuchungsmethode ist man jetzt also in die Lage gekommen, „Mikroskopie am lebenden Auge“ in des Wortes vollster Bedeutung zu treiben.

Häufiger als mit solchen Fällen von Iritis wird der Neurologe mit dem

## Glaukom

in Berührung kommen. Dieses wichtige Augenleiden muß ihm in all seinen verschiedenen Erscheinungsformen gegenwärtig sein; denn nirgends ist das Verkennen des Augenbefundes wohl so verhängnisvoll wie beim Glaukom. Hier liegt in der richtigen Diagnose und rechtzeitig einsetzenden Therapie oft die Entscheidung über Erhaltung der Sehkraft oder Erblindung.

Das Sekundärglaukom, das in einer Reihe von Fällen — aber durchaus nicht immer — im Gefolge der Iritis auftritt, dürfen wir aus unserer Betrachtung ausscheiden, da die Primärerkrankung schon hinreichend auf das Auge als Ausgangspunkt der damit verbundenen Beschwerden hinweist.

Im Gegensatz zur Iritis, die sich nahezu ausnahmslos durch eine enge Pupille verrät, zeichnen sich alle primären Formen des Glaukoms durch eine relativ **weite** Pupille aus.

Von den primären chronischen Formen verläuft das sog. Glaucoma simplex ohne Entzündung und ohne Schmerzen; von diesem wird an anderer Stelle noch die Rede sein. Eine zweite Form chronischen Glaukoms zeigt so geringfügige Entzündungssymptome, daß sie nur von einem geschulten Auge zu erkennen sind: zeitweise eine minimale Ciliarinjektion, eine zarte, hauchartige Hornhauttrübung, eine weite, schlecht reagierende Pupille und einen meist sehr hohen intraokularen Druck, der neben mehr oder minder starker dauernder Sehstörung eine gewisse Benommenheit und dumpfen Kopfschmerz bedingt.

Von besonderem Interesse ist die entzündliche Form des primären Glaukoms, das **Glaucoma inflammatorium acutum.** Die Erkrankung tritt meist doppelseitig auf, doch werden kaum jemals beide Augen gleichzeitig betroffen. Häufig sind im akuten Anfall die Entzündungserscheinungen am Auge geradezu foudroyant und die Schmerzen außerordentlich lebhaft. Es besteht Lidödem, starke Conjunctivalhyperämie, ja sogar Chemosis, so daß das Auge spontan kaum geöffnet werden kann. Der Bulbus erscheint düsterrot, die Hornhaut matt, die Pupille weit und reaktionslos; das Sehvermögen ist nahezu erloschen. Aber trotzdem wird die Aufmerksamkeit des Patienten zuweilen durch die Schwere der Allgemeinsymptome zunächst vom Auge abgelenkt. Die Schmerzen strahlen entlang dem I. und II. Trigeminusast in den Kopf, in die Ohren und Zähne aus und steigern sich zur Unerträglichkeit; die üblichen Mittel versagen. Häufig gesellt sich Übelkeit, Erbrechen und Fieber hinzu, so daß der Kranke sich bald von einer Magenerkrankung, bald von einer Gehirnkrankheit befallen glaubt und dementsprechend Hilfe sucht. Hat der Arzt von diesem charakteristischen Krankheitsbilde eine auch nur dunkle Erinnerung, so bereitet die Diagnose keine Schwierigkeit. Diesem akuten Anfall gehen oft — durch Wochen, Monate, selbst Jahre — leichte Attacken voraus; es ist dies das sog. Prodromalstadium des akuten Glaukoms. Die Kranken haben plötzlich die Empfindung, alles durch Nebel oder Rauch zu sehen; blicken sie nach einem Lichte, so erscheint dies von einem breiten Hof in den Farben des Regenbogens umgeben. Dabei fühlen sie ein leichtes Unbehagen, einen unbestimmten Druck im Auge und mehr oder minder

starken Kopfschmerz in der Stirn. Nach einem solchen Anfall, der gewöhnlich nur einige Stunden dauert, ist das Allgemeinbefinden und die Funktion des Auges wieder völlig normal. Die Attacken treten bald ohne erkennbare Veranlassung, bald infolge psychischer Einwirkungen verschiedenster Art anfänglich in Intervallen von Wochen bis Monaten auf, werden später immer häufiger, so daß sie schließlich täglich — meist morgens nach dem Erwachen — erfolgen können. Auch in diesem Stadium legt der Kranke gar nicht selten den Begleiterscheinungen größere Bedeutung bei als der veränderten Funktion des Auges, zumal das Sehvermögen im Gegensatz zum chronischen Glaukom nach Abklingen der Anfälle immer wieder zur Norm zurückkehrt.

Die Prodromalerscheinungen des akuten Glaukoms werden nach meiner Erfahrung vom Nichtophthalmologen häufig entweder völlig verkannt — und dies um so eher, da der Kranke sich dem Arzte meist erst im freien Intervall zeigt —, oder aber mit den leichteren Fällen von

### Flimmerskotom (Hemicrania ophthalmica)

verwechselt, die ja in der Tat durch Verlauf und Begleiterscheinungen eine gewisse Ähnlichkeit haben. Differentialdiagnostisch ist hervorzuheben: Die Prodrome des Glaukoms betreffen immer nur ein Auge und bestehen im wesentlichen in gleichmäßigem Nebelsehen an dem betroffenen Auge. Beim Flimmerskotom klagen die Patienten entsprechend seinem centralen Ursprung, daß ihnen „vor beiden Augen in genau gleicher Weise und gleichem Grade schwarz“ werde; das Flimmern beginne am Fixierpunkt oder nahe demselben an einer kleinen Stelle und nehme rasch an Umfang zu, bis sie fast nichts mehr sehen. Häufiger verrät das Flimmerskotom seinen cerebralen Ursprung noch deutlicher, indem die Sehstörung in Form der **homonymen Hemianopsie** auftritt. Allerdings bezieht dann der Kranke in der Regel den partiellen doppelseitigen Gesichtsfeldausfall nur auf ein Auge, und gerade hierin liegt die Möglichkeit der Verwechslung mit Glaukom. Ihm scheint das der Hemianopsie (rechts- oder linksseitig) entsprechend gelegene Auge erkrankt zu sein und so berichtet er dem Arzte von vorübergehender Erblindung des rechten oder des linken Auges. Da die hemianopische Erscheinung in der Regel nur wenige Minuten, längstens eine Viertelstunde dauert, sehen wir den Kranken erst nach Verschwinden derselben; wir sind also nicht in der Lage, den Gesichtsfelddefekt objektiv nachzuweisen. Die Sicherstellung des Befundes kann jedoch noch nachträglich durch eine sorgfältige Aufnahme der Anamnese erfolgen. Versagt auch diese, so bleibt nichts anderes übrig, als den Patienten genau auf die Beobachtung des nächsten Anfalls vorzubereiten, den unsere Therapie ja doch meist nicht zu verhindern vermag. Es wird ihm gezeigt, wie er monokular zu prüfen habe, ob das andere Auge, das ihm anfänglich unverändert erscheint, wirklich frei von Störung ist.

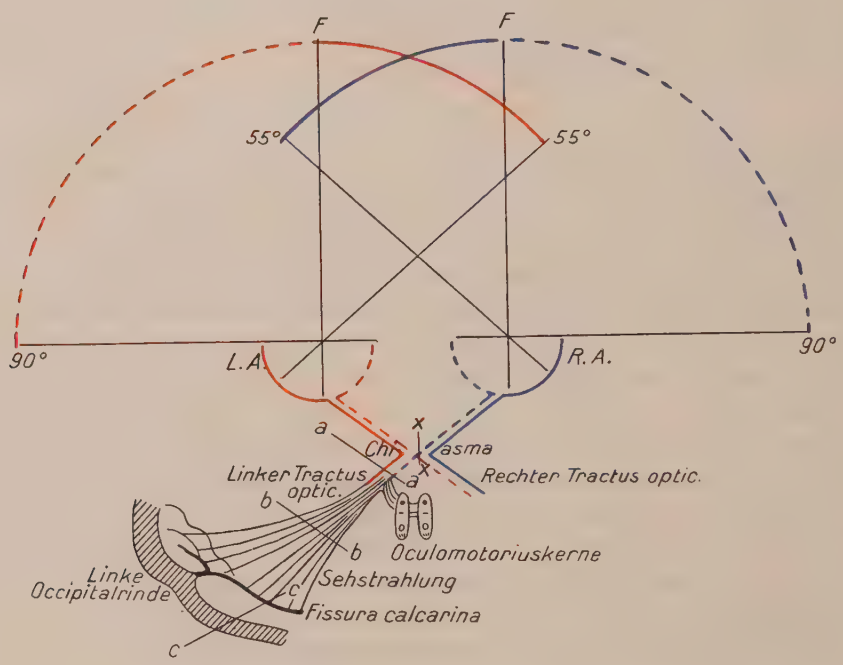
Günstiger liegen in dieser Hinsicht die Verhältnisse bei der gewöhnlichen Form von

### homonymer Hemianopsie

z. B. derjenigen, wie sie eine die Fissura calcarina einnehmende Apoplexie bedingt. Auch hier pflegt der Patient die halbseitige Erblindung beider Augen

als völlige Erblindung nur des einen, dem Gesichtsfelddefekt entsprechend gelegenen Auges zu deuten. Der Defekt bleibt hier in der Regel dauernd bestehen, und trotzdem ist es eine immer wieder einmal zu beobachtende Tatsache, daß der Nervenarzt die Angabe des Kranken nicht nachprüft und ihn mit unrichtiger Diagnose seinem ophthalmologischen Kollegen überweist. Dabei genügt in solchen Fällen die einfachste Untersuchungsmethode des Gesichtsfeldes. Ein Perimeter ist nicht erforderlich. Der Arzt benutzt seine Hand als Prüfungsobjekt. Er stellt sich in etwa $^1/_2$ *m* Abstand vor den Kranken und weist ihn an, ein Auge (zunächst etwa das linke) zu schließen und mit dem andern (rechten) das gegenüberliegende (also linke) Auge des Untersuchers ständig zu fixieren. Nun bewegt der Arzt

Fig. 16.




Sehbahnen und Gesichtsfelder (schematisch). (Nach *Schmidt-Rimpler*.)

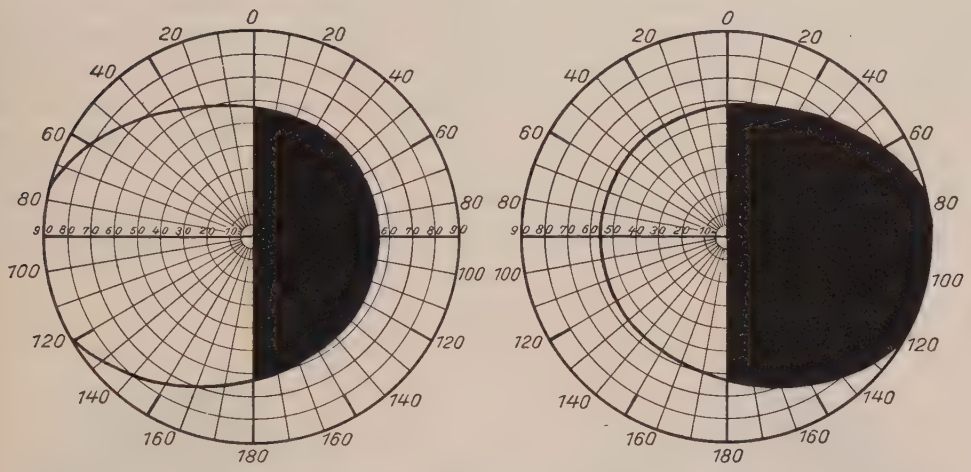
seine (linke) Hand langsam von der Peripherie her nach der Gesichtslinie hin und läßt den Patienten jedesmal den Augenblick angeben, in welchem er die Hand eben wahrnimmt. Es wird auf diese Weise das Gesichtsfeld des rechten Auges untersucht. Schließt der Arzt gleichzeitig das eine (also im vorliegenden Falle sein rechtes) Auge, so dient ihm sein eigenes als gesund zu betrachtendes (linkes) Auge als zuverlässige Kontrolle über das Gesichtsfeld des Kranken.

Es ist hier nicht der Raum, die Hemianopsie eingehend zu behandeln. Um das Verständnis ihrer verschiedenen Formen und der sich daraus ergebenden Rückschlüsse in lokalisatorischer Beziehung zu erleichtern, möge nebenstehendes Schema der Sehbahn (Fig. 16) und Gesichtsfelder (Fig. 16—20) dienen.

In der Fig. 16 ist die Retina und der Opticus des rechten Auges mit blauer, Retina und der Opticus des linken Auges mit roter Farbe dargestellt, u. zw. die gekreuzten Nervenfaserbündel mit punktierten, die ungekreuzten mit ausgezogenen

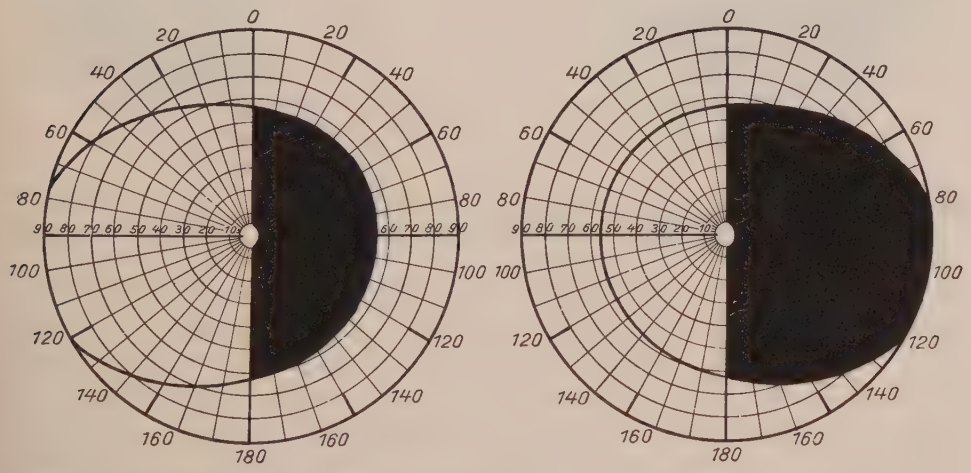
Linien. Dementsprechend ist der Tractus opticus, in welchem die Nervenfasern des rechten und linken Opticus gemischt sind, rot-blau wiedergegeben. Die zu den Netzhautpartien gehörigen Gesichtsfelder (der Fig. 16) sind in gleicher Farbe und gleicher Linie gezeichnet wie jene. Dabei ist die Augenstellung mit parallelen Sehachsen angenommen, so daß die Macula lutea auf den centralen Fixations-

Fig. 17.




Typische rechtsseitige homonyme Hemianopsie ohne Aussparung der Macula lutea (scharfe vertikale Trennungslinie). Tractushemianopsie

Fig. 18.

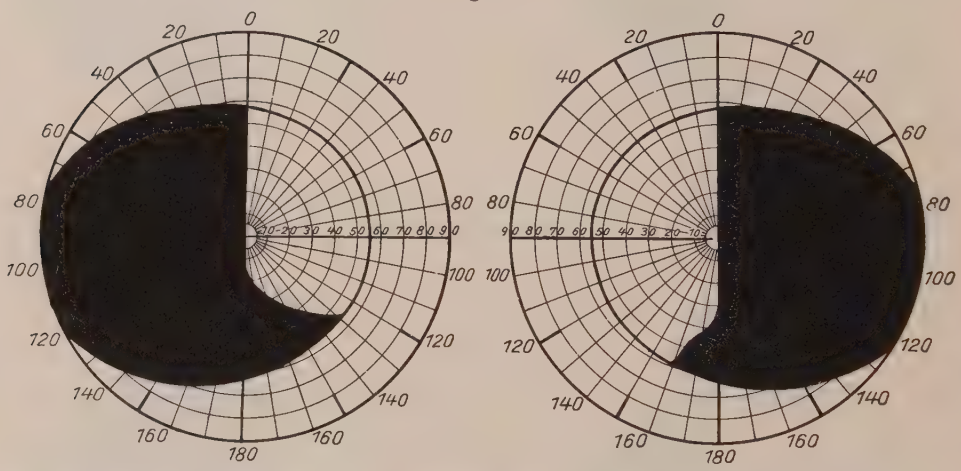



Typische rechtsseitige homonyme Hemianopsie mit Aussparung der Macula lutea (cortical und subcortical bedingte Hemianopsie).

punkt *F* gerichtet ist. Das nasale Gesichtsfeld beträgt (im horizontalen Meridian) ca. 55°, das temporale 90°. Darnach versorgt der linke Tractus opticus die nasale Netzhauthälfte des rechten und die temporale Seite des linken Auges. Bei seiner Läsion (Fig. 16 *aa*) fallen beide rechten (homonyme) Gesichtsfeldhälften aus, es resultiert eine „homonyme rechtsseitige Hemianopsie" vom Typus der Tractushemianopsie (Fig. 17), d. h. mit scharfer vertikaler Trennungslinie ohne Aussparung der Macula lutea. Umgekehrt würde links die Zerstörung des rechten

Tractus opticus eine homonyme linksseitige Hemianopsie ergeben. Bei Läsionen proximal von den Tractus optici (der inneren Kapsel, *Gratiolet*schen Sehstrahlung und Occipitalrinde), z. B. bei *bb* oder *cc* in Fig. 16, tritt gleichfalls eine homonyme Hemianopsie ein. Diese subcorticale bzw. corticale Hemianopsie unterscheidet sich von der Tractushemianopsie dadurch, daß die Grenze zwischen der sehenden und blinden Netzhauthälfte entsprechend der Macula lutea, d. h. am Fixationspunkt, eine Ausbiegung zeigt (Fig. 18), da hier die Macula funktionsfähig bleibt. Als Erklärung für die Aussparung wird eine Doppelversorgung der Macula lutea angenommen, d. h. man vermutet, daß dieser für das Sehen wertvollste Teil der Netzhaut in beiden optischen Rindenfeldern je ein Centrum hat. Es sei noch an das andere, schon bei Besprechung der Pupillenbewegung angeführte differentialdiagnostische Symptom erinnert, daß Tractusaffektionen die hemianopische Pupillarreaktion zeigen, während diese bei höher gelegenen Läsionen fehlt.

Fig. 19.




Heteronyme (bitemporale) Hemianopsie bei Hypophysistumor infolge Druckatrophie der gekreuzten Nervenfasern des Chiasma. Beginnendes Übergreifen des Gesichtsfeldausfalls auf die nasalen Gesichtsfeldhälften (d. h. auf die ungekreuzten Nervenfasern).

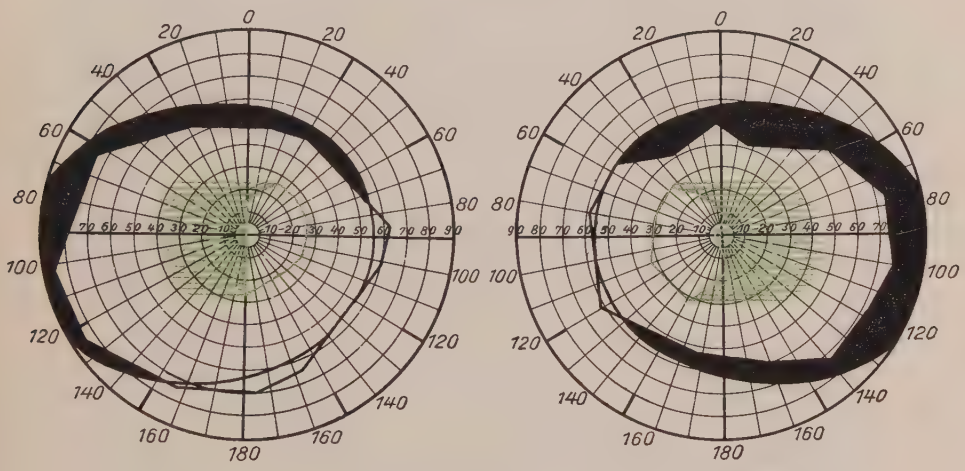
Die homonyme Hemianopsie betrifft nicht immer die vollen Gesichtsfeldhälften, sondern zuweilen nur einen Quadranten (Quadrantenhemianopsie) oder einen noch kleineren Teil des Gesichtsfeldes (hemianopische Skotome); die Defekte sind alsdann in beiden Augen vollkommen homonym gelegen. Auch diese Formen sind auf Schädigungen der Sehbahn proximal vom Chiasma zurückzuführen, wobei nur ein Teil der Sehfasern betroffen worden ist.

Sind von der Halbblindheit ungleichseitige Gesichtsfeldhälften befallen, so sprechen wir von einer heteronymen Hemianopsie; dieselbe ist für Läsionen des Chiasma charakteristisch. Würden wir beispielsweise das Chiasma genau in der Medianlinie durchtrennen (Fig. 16 *xx*), so bleiben die ungekreuzten Nervenfasern intakt, und die von den gekreuzten Fasern versorgten nasalen Netzhauthälften erblinden. Auf die Gesichtsfelder bezogen, bedeutet dies einen Ausfall der beiden temporalen Gesichtsfeldhälften (rechte des rechten und linke des linken Auges, daher heteronym), es resultiert also eine heteronyme bitemporale Hemianopsie (Fig. 19). Mit dem Augen-

spiegel wäre alsdann eine einfache degenerative Opticusatrophie beider Augen festzustellen. Diese Form der Chiasmaerkrankung tritt am häufigsten als Druckfolge bei Tumoren der Hypophyse auf.

Es ist nun wichtig, zu wissen, daß selbst bei weit vorgeschrittenen Hypophysentumoren mit sehr erheblicher Erweiterung der Sella turcica und deutlichem Knochenschwund ihrer Umgebung sowie beträchtlicher Opticusschädigung das Gesichtsfeld sich scheinbar als annähernd frei erweisen kann, wenn man, wie üblich, nur eine weiße Prüfungsmarke zu seiner Aufnahme benutzt. Der folgende Fall, der augenblicklich in meiner Beobachtung steht, ist in dieser Beziehung lehrreich. Er zeigt, wie die Prüfung mit farbigen (grünen oder roten) Objekten (bei Opticuserkrankungen leidet die Rot-Grün-Empfindung am schnellsten und stärksten) eine typische bitemporale Hemianopsie aufdecken kann, wo eine weiße Prüfungsmarke nur eine geringe uncharakteristische Veränderung der Gesichtsfelder erkennen ließ (Fig. 20), und nicht nur dies:

Fig. 20.



Heteronyme (bitemporale) Farbenhemianopsie (für grün) bei Hypophysistumor.

Nach einem etwa über ein Jahrzehnt sich hinziehenden Verkennen der Krankheit führte dieser Gesichtsfeldbefund mit einem Schlage zur richtigen Diagnose — Hypophysentumor, Dystrophia adiposogenitalis —, die alsdann durch das Röntgenbild (Fig. 21) voll bestätigt wurde.

25jähriges Fräulein J. B., Familienanamnese ohne Belang. Mit 15 Jahren erste Menses, die nur einige Male — meist schwach — auftraten, um dann dauernd zu sistieren. Deshalb wurden 6 Jahre später, 1921 und 1922, 2 Frauenärzte zu Rate gezogen, von denen der eine einen normal großen, der andere einen infantilen Uterus nach langer erfolgloser Behandlung mit Tabletten und subcutanen Injektionen feststellte. Seit 1924 auffällige Zunahme des Körpergewichtes bei angeblich nur mäßiger Nahrungsaufnahme (Körpergewicht 73 *kg* bei 1·60 *m* Körpergröße). Arbeitswille, aber baldige Arbeitsunlust infolge starker Ermüdung. Seit einem Jahr, d. h. seit Sommer 1928, an beiden Augen häufiger wie verblendet; gleichzeitig langsame Abnahme des Sehvermögens für die Ferne und Nähe. Deshalb suchte Patientin Anfang April 1929 einen Augenarzt auf,

der ein Sehnervenleiden beider Augen feststellte, Tropfen, Umschläge und Fußbäder verordnete. Das Sehen nahm weiter ab.

Am 18. April 1929 wurde Patientin von mir zum ersten Male untersucht: Die Sehschärfe des rechten Auges betrug für die Ferne nur $^1/_7$ der Norm. In der Nähe wurde nur ganz grobe Schrift (2·25 *m*) mühsam gelesen. Das linke Auge besaß eine Sehschärfe von nur knapp $^1/_3$ der Norm; in der Nähe wurde noch feinere Schrift (0·5 *m*), allerdings sehr mühsam, gelesen. Das Resultat der Gesichtsfeldprüfung mit weißer und grüner Prüfungsmarke ist auf Fig. 20 wiedergegeben. Die physiologische Außengrenze für „weiß" ist aus der Figur zu ersehen, für „grün" liegt dieselbe (in den Hauptmeridianen) oben bei 32°, unten bei 42°,

Fig. 21.

nasal bei 32° und temporal bei 62°. Demnach besteht hier eine bitemporale Farbenhemianopsie, die schon auf die nasale Gesichtsfeldhälfte etwas übergreift und am rechten Auge die Macula lutea ganz miteinbezogen hat. Der Augenspiegelbefund zeigte noch keine schwerere Veränderung; die Papille erschien, besonders am rechten Auge, in der temporalen Hälfte etwas blaß mit einem Stich ins Graue.

Die neurologische Untersuchung (Prof. *Steiner*) fiel im ganzen negativ aus; leichte Form von Zwangsvorstellungsneurose, Vasomotorismus, Polydipsie leichten Grades. *Wassermann*sche Reaktion negativ.

Das Röntgenbild (Fig. 21) ergibt in charakteristischer Weise eine sehr starke Erweiterung und Vertiefung der Sella turcica mit Schwund der Processus clinoidei.

Nach 2 Röntgenbestrahlungskuren (Samariterhaus) der Hypophysengegend in Abständen von 7 Wochen ist das Sehvermögen trotz der langen Dauer der Erkrankung wieder überraschend gut geworden; am ursprünglich schlechtern rechten Auge ist es von $^1/_7$ auf $^2/_3$ der Norm, am linken Auge von knapp $^1/_3$ auf nahezu 1 ($^5/_5$) gestiegen.

Es bedarf wohl kaum des Hinweises, daß der Farbenhemianopsie genau die gleiche pathognostische Bedeutung zukommt wie der Hemianopsie an sich.

Eine binasale Hemianopsie aus centraler Ursache kommt nicht vor. Das ist leicht verständlich; denn die ungekreuzten Nervenfasern liegen nirgends so isoliert, daß sie durch einen einzigen Herd geschädigt werden könnten. Dagegen beobachtet man binasale Gesichtsfelddefekte häufiger beim Glaucoma simplex, wenn beide Augen in annähernd gleichem Grade befallen sind.

## Ophthalmoskopische Diagnose.

Die räumliche Beschränkung, die ich mir in dieser Darstellung aufzuerlegen habe, bringt es mit sich, daß hier die sinnfälligsten Leistungen der ophthalmoskopischen Diagnose in ihrer Beziehung zur Neurologie nur gestreift werden können. Ich nenne nur die tabische Opticusatrophie und die sog. „temporale Abblassung" der Papille bei Sklerosis multiplex, die oft als erstes positives Zeichen der Erkrankung (die tabische Atrophie jedoch in der Regel mit Pupillenstörung vergesellschaftet) festgestellt werden und über Jahre hinaus als einziges sicheres Symptom bestehen bleiben können. Man darf sich um so leichter zu solcher Beschränkung entschließen, als diese Dinge in ihrer großen Bedeutung ziemlich allgemein bekannt sind. Wichtig erscheint mir, auf eine Reihe von Schwierigkeiten der ophthalmoskopischen Diagnose einzugehen, jedoch nur, soweit dieselben den Neurologen berühren. Wichtig ferner, die grundsätzlich verschiedene pathologische Bedeutung der meist willkürlich angewandten Begriffe „Papillitis" (Neuritis optica) und „Stauungspapille" klarzulegen. Schließlich soll an dieser Stelle das für den Nervenarzt so wichtige Krankheitsbild der akuten retrobulbären Neuritis in ihrer Beziehung zur Sklerosis multiplex besprochen werden, obwohl dieselbe häufiger zunächst ohne positiven Augenspiegelbefund bestehen kann.

Hinsichtlich der **Aderhaut- und Netzhautveränderungen** ist zu bemerken, daß dieselben — anders wie bei inneren Krankheiten — in der Regel nicht direkt zur neurologischen Diagnose führen. Dagegen können sie in ätiologischer Beziehung, besonders in der Richtung der angeborenen und erworbenen Syphilis und der Tuberkulose, überaus wertvolle, unter Umständen auch diagnostisch ausschlaggebende Hinweise erbringen.

Eine Ausnahme bildet das ophthalmoskopische Bild einer an sich sehr seltenen Krankheit der infantilen Lebensperiode, der „familiären amaurotischen Idiotie" (*Tay-Sachs*sche Erkrankung). Der Augenspiegelbefund der Netzhaut in der Macula lutea (hellweißer Trübungsring, in dessen Mitte sich die Fovea centralis als dunkelroter runder Fleck abhebt, also auffallend — allerdings nur äußerlich — ähnlich dem Bilde der Embolie der Centralarterie), dazu die weiße atrophische Papille, ist so charakteristisch, daß aus ihm allein schon die Diagnose

„amaurotische Idiotie“ zu stellen ist. Vor einer Verwechslung mit der Embolie schützt neben manchem andern die Doppelseitigkeit der Retinalaffektion, der anatomisch — in völliger Analogie zu den Befunden des Centralnervensystems — eine hochgradige, über die ganze Netzhaut verbreitete Degeneration der großen Ganglienzellen zu grunde liegt, die an der Macula wegen der viel größeren Zahl der hier vorhandenen Ganglienzellen mehr hervortritt. Das eigentliche anatomische Substrat des ophthalmoskopisch weißen Trübungsringes ist noch nicht ermittelt, weil man bisher nicht in der günstigen Lage war, in solchen Fällen die gegen kadaverösen Zerfall höchst empfindliche Retina lebenswarm zu fixieren.

Eine Ausnahme stellt ferner das höchst seltene Krankheitsbild der sog. „Angiomatosis retinae“ dar, von der man jetzt weiß, daß ihr ein Hämangioendotheliom der Netzhaut zu grunde liegt. Diese Tumorbildung, bei der oft eine familiäre Disposition zu erkennen ist, tritt meist in Kombination mit Tumoren anderer Organe, namentlich des Gehirns, auf, wobei es sich wahrscheinlich nicht um Metastasen, sondern um eine Entwicklung von multiplen primären Geschwülsten handelt. Der charakteristische ophthalmoskopische Befund des Tumors der Retina weist hier lange zuvor, oft um Jahre voraus, auf den Hirntumor hin, der später durch das Hinzutreten einer Stauungspapille — neben sonstigen Hirndrucksymptomen — eine zweite ophthalmoskopische Bestätigung findet. Wegen dieses prinzipiellen Interesses sollte das an sich so seltene Krankheitsbild nicht unerwähnt bleiben.

Weit häufiger als Aderhaut-Netzhautveränderungen sind es die Befunde am Sehnerven, d. h. an seinem ophthalmoskopisch sichtbaren Teil, der Papille, die für die Diagnose des Nervenarztes von größter Bedeutung werden. Aber gerade an der Papille ergeben sich öfter nicht unerhebliche Schwierigkeiten der Beurteilung. Die Erfahrung lehrt, daß im allgemeinen pathologische Befunde wohl gesehen, aber nicht richtig diagnostiziert werden, und daß vor allem die zahlreichen angeborenen Verschiedenheiten, insbesondere des Aussehens der Papille, unbekannt sind und so Physiologisches für pathologisch erklärt wird. Bezüglich entzündlicher Prozesse im Augenhintergrunde ist daran zu erinnern, daß die so beliebte Diagnose „Hyperämie der Papille und Retina“ nur mit größter Vorsicht zu stellen ist. Die Zahl und Lage der Netzhautgefäße auf der Papille sowie die Weite des Gefäßrohrs unterliegt bis weit in die Netzhaut hinein außerordentlichen Schwankungen; starke Schlängelungen der Gefäße, wie sie der Papillitis und Retinitis eigen sind, kommen ebenfalls angeboren vor (Tortuositas vasorum retinae congenita). Deshalb möge „Hyperämie“ nur diagnostiziert werden, wenn entweder bei Einseitigkeit des Befundes das andere Auge mit gleicher Refraktion ein solches Aussehen nicht zeigt, oder wenn bei Doppelseitigkeit noch andere untrügliche Zeichen der Entzündung, wie kleine Blutungen, circumpapilläres und retinales Ödem bzw. Exsudat, d. h. grauweißliche Trübung der Netzhaut, vorhanden sind. Am zuverlässigsten ist immer die Feststellung von Blutungen, die aber auch bei sicherer Papillitis und ausgesprochener Stauungspapille vermißt werden können. Ist jedoch auch nur eine einzige, noch so winzige Hämorrhagie vorhanden, so ist hierdurch das Pathologische des Befundes absolut sichergestellt. Allerdings erfordert das Auffinden kleiner Blutungen ein sehr geschultes Auge, selbst wenn sie in der Mehrzahl vorhanden sind; haben dieselben, wie es

auf und an der Papille infolge der radiären Anordnung der Nervenfasern häufig vorkommt, das Aussehen kurzer feiner Streifen, so werden sie oft mit Blutgefäßen verwechselt. Für den weniger Geübten noch schwieriger ist das Erkennen eines Ödems bzw. feinen Exsudats. Sehr oft wird das grauweißliche, mattglänzende Aussehen der Netzhaut, wie man es bei brünetten Jugendlichen physiologisch findet, dafür gehalten. Hier handelt es sich lediglich um eine optische Erscheinung, um lebhafte Reflexe in der Umgebung der Papille und Macula lutea, die entlang den Retinalgefäßen spielen und als solche sich dadurch dokumentieren, daß sie bei Änderung der Belichtung durch geringe Drehungen des Augenspiegels bald Lage und Aussehen ändern, bald völlig verschwinden.

Und nun zur Papille selbst! Welch großen Täuschungen man bei den Papillenbefunden gewisser Hypermetropen ausgesetzt sein kann, wurde schon gelegentlich der Besprechung der Hypermetropie und ihrer Beschwerden (S. 202 ff.) erwähnt, und wir haben dort das Bild der sog. „Pseudoneuritis" genügend erörtert. Aber auch der Augenhintergrund der Myopen, insbesondere das unmittelbar an der Papille gelegene Staphyloma posticum (s. Conus myopicus) gibt häufig zu Verwechslungen Anlaß. Dem Staphyloma posticum liegt eine ophthalmoskopische Sichtbarkeit eines Stückchens der Sclera zu grunde, entweder infolge schrägen Durchtritts des Opticus durch den kurzen Scleroticochorioidealkanal der Bulbuskapsel oder infolge einer umschriebenen Dehnungsatrophie der Chorioidea. Die Sclera erscheint hier ophthalmoskopisch weiß wie mehr oder minder alles Bindegewebe und Gliagewebe im Fundus, sobald es in größerer Menge vorhanden ist. Dieses weiße Aussehen eines meist sichelförmigen Bezirkes, der gewöhnlich am temporalen Papillenrande, u. zw. außerhalb der Papille gelegen ist, wird fälschlich oft noch zum Papillengewebe einbezogen und dann zu Unrecht eine „temporale Abblassung", d. h. also eine partielle Opticusatrophie diagnostiziert. Umgreift der Bezirk ringförmig die Papille (Staphyloma posticum anulare), so nimmt man zuweilen fälschlich eine diffuse Opticusatrophie an.

Sehr häufig ist die Verwechslung der sekundären Opticusatrophie im glaukomatösen Auge, insbesondere derjenigen des nicht entzündlichen Glaucoma simplex und des „Glaucoma chronicum im allgemeinen" mit der einfachen, degenerativen primären Opticusatrophie, beispielsweise des Tabikers. Der Geübte wird meist schon durch den äußeren Aspekt, den sog. Habitus glaucomatosus (seichte Vorderkammer, relativ weite, schlecht reagierende Pupille), auf die Glaukomdiagnose hingewiesen. Entscheidend ist die ophthalmoskopische Feststellung einer totalen Exkavation der Papille mit der charakteristischen Abknickung der Retinalgefäße am Papillenrande, die nach der Anschauung der überwiegenden Zahl von Ophthalmologen auch beim Glaucoma simplex lediglich eine Druckexkavation ist, ebenso wie die glaukomatöse Opticusatrophie als Druckatrophie gelten muß. In dem Grade der Entfärbung der Sehnervenscheibe ist die glaukomatöse Atrophie von der gewöhnlichen nicht verschieden; im Endstadium des Glaukoms erscheint die Papille genau so grauweiß wie bei der totalen tabischen Atrophie.

Auch die ophthalmoskopisch weiß erscheinenden **markhaltigen Nervenfasern**, die hie und da als congenitale Anomalie („congenital" im weiteren Sinne des

Wortes; denn tatsächlich ist der Opticus des Neugeborenen normalerweise noch marklos) an und auf der Papille angetroffen werden sowie congenital im Überschuß gebildetes Bindegewebe am Hilus und an den Gefäßen der Papille werden oft mit Atrophie verwechselt. Übrigens wurde der Befund von „markhaltigen Nervenfasern der Papille und Netzhaut" mehrfach als Degenerationszeichen betrachtet. Die Opticusfasern verlieren bekanntlich physiologischerweise an der Stelle der Insertion des Opticus am Augapfel (an der Lamina cribrosa der Sclera) ihre Markscheiden. Papille und Netzhaut sind beim Menschen mit marklosen Nervenfasern (nackten Achsencylindern) ausgestattet, wodurch die Lichtdurchlässigkeit der Netzhaut ermöglicht ist und worauf ihre ophthalmoskopisch völlige Durchsichtigkeit beruht. Beim Hasen und Kaninchen sind markhaltige Nervenfasern ein physiologisches Vorkommnis. Für den Hund konnte ich nachweisen, daß sie hier sehr häufig zu finden sind, und da sie bei diesem Tier sich in der Regel auf die Papille beschränken, ist eine Verwechslung mit der Opticusatrophie wegen des beiden Zuständen gemeinsamen weißen Aussehens der Papille leicht gegeben. Die Auffassung der markhaltigen Nervenfasern als Degenerationszeichen gründet sich auf statistischen Angaben aus 2 Irrenkliniken, in denen der Prozentsatz ihres Vorkommens besonders hoch, bis 3·5%, gefunden wurde (gegenüber anderen Statistiken mit 0·4%). Bei dieser hohen Frequenz hat aber höchstwahrscheinlich der Zufall mitgespielt, da anderseits in einer Idiotenanstalt mit etwa 150 Idioten kein einziger Fall beobachtet wurde. Zweifellos findet sich diese Abnormität, wie ich aus nicht geringer eigener Erfahrung berichten kann, auch bei gesunden, selbst hervorragend intelligenten Personen, die niemals psychische Besonderheiten darboten. Für die Sehfähigkeit ist dieser Befund übrigens in der Regel ohne Bedeutung, wenn sich die markhaltigen Nervenfasern nicht auch gerade über die Macula lutea verbreiten oder mit anderen Bildungsanomalien am Auge kombinieren.

Ganz abgesehen von diesen in der nervenärztlichen Praxis immerhin seltenen Fällen, führt auch schon die ungenügende Kenntnis der überaus zahlreichen physiologischen Varietäten im Aussehen der Papille zu Trugschlüssen. Es wird zu wenig berücksichtigt, daß die temporale Hälfte der Sehnervenscheibe infolge der Lage der Macula lutea (temporal von der Papille) schon normalerweise oft erheblich blasser rot ist als die nasale. Da nämlich die Macula lutea frei von ophthalmoskopisch erkennbaren Retinalgefäßen (gewöhnlich gilt sie schlechthin als gefäßlos) ist, ziehen nur vereinzelte dünnkalibrige Gefäße über die temporale Papillenhälfte. Ferner liegen hier nur die zartesten und im Verhältnis zur nasalen Hälfte spärlichen Nervenfasern des für die Versorgung der Macula lutea bestimmten papillomacularen Bündels. Das hellere Aussehen wird noch häufig durch das Vorhandensein einer physiologischen Exkavation verstärkt, die stets fast nur den temporalen Teil der Sehnervenscheibe einnimmt und hier nahezu den Rand derselben erreichen kann. Ihr Grund wird von der bindegewebigen, daher ophthalmoskopisch weißen Lamina cribrosa und von dem markhaltigen, also gleichfalls weiß erscheinenden Sehnervenquerschnitt gebildet. Der Hilus der Arteria und Vena centralis retinae liegt zudem hier wie auch bei Fehlen einer Exkavation in der Regel etwas excentrisch nasal. All diese Umstände täuschen leicht eine partielle, u. zw. temporale Opticusatrophie vor.

Auch nach der entgegengesetzten Richtung sind physiologische Verschiedenheiten des Papillenbildes häufig, worauf schon bei der Diagnose „Hyperämie" und bei der Besprechung der „Pseudoneuritis" hingewiesen wurde. Die Papille, die sich gewöhnlich als scharf begrenzte hellgelbrötliche Scheibe von ihrer dunkleren Umgebung deutlich abhebt, zeigt gegenüber der Retina kaum eine Farbendifferenz und geht fast ohne erkennbare Grenze in diese über. Es entsteht hierdurch ein Bild, das dem einer beginnenden Papillitis äußerst ähnlich sehen kann und das nur graduell von der Pseudoneuritis (und scheinbaren Stauungspapille) unterschieden ist. Hier wie dort liegt diesem Befunde eine congenital stärkere diffuse Entwicklung des Stützgewebes der Papille zu grunde, das etwas über diese hinaus in die umgebende Retina einstrahlt. Die natürliche Transparenz des marklosen Papillengewebes geht hierdurch verloren; die weiße Lamina cribrosa und der weiße markhaltige Sehnervenquerschnitt, die ja das gewöhnlich hellrötliche Aussehen der Papille bedingen, schimmern hier nicht durch. Differentialdiagnostisch wichtig ist die Tatsache, daß bei der Papillitis das Sehvermögen in der Regel frühzeitig stark geschädigt ist, während dasselbe bei der Stauungspapille trotz der im ophthalmoskopischen Bilde weit erheblicheren Veränderungen auch im Höhestadium normal sein kann.

Wie erklärt sich nun die große Verschiedenheit in der Funktionsschädigung bei der Papillitis gegenüber der Stauungspapille? Bei der reinen „Papillitis" handelt es sich um eine primäre (bald im engeren, bald im weiteren Sinne des Wortes) Entzündung des ophthalmoskopisch allein sichtbaren Teils des Sehnerven, der Papille (des Sehnervenkopfes). Die Produkte der Entzündung führen hier wohl vorwiegend durch toxische Wirkung rasch zu einer anatomischen Schädigung und damit zu einer mehr oder minder schweren Funktionsunterbrechung der Nervenfasern, die jedoch durchaus nicht Dauerzustand zu werden braucht, sondern in den meisten Fällen der Rückbildung fähig ist. Schon vor Jahren konnte ich den Nachweis erbringen (*L. Schreiber*, „Die Degeneration der Netzhaut und des Sehnerven", *v. Graefes* Arch. f. Ophthalm., Bd. 64, 1906; „Die Bedeutung der sog. *Marchi*-Reaktion der Markscheiden. Nach Untersuchungen am Sehnerven", Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., Bd. 4, 1911), daß die hierbei auftretende Veränderung der Nervenfasern sich im Sehnerven stamm mit Hilfe des *Marchi*-Verfahrens färberisch festhalten läßt, indem die Markscheiden — bei normaler Konfiguration und ohne Verlust ihrer Kontinuität — in solchen Fällen eine diffus grauschwarze bis schwarze Färbung annehmen. Im Gegensatz zu der bekannten *Marchi*-Degeneration bezeichnete ich diesen Zustand als *Marchi*-Reaktion. Klinische Tatsachen machten es mir wahrscheinlich, daß dieser Reaktion der Nervenfasern eine der — gleichfalls rückbildungsfähigen — Chromatolyse der Ganglienzellen analoge biologische Bedeutung zukommt.

Das Wesen der Papillitis ist also die Entzündung, die einen mehr oder weniger starken, vorübergehenden oder auch dauernden Funktionsausfall verursacht.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der „Stauungspapille". Diese entsteht primär nicht durch Entzündung, sondern aus rein mechanischer Ursache, u. zw. ist die Stauungspapille in den Fällen, in denen sie doppel-

seitig auftritt, stest eine Folge eines erhöhten Druckes innerhalb der Schädelkapsel; sie besteht anfänglich lediglich in einer Schwellung des Papillengewebes durch seröse Flüssigkeit. Die Hirnhäute setzen sich nämlich bis zum Sehnervenende fort, die Sehnervenscheiden kommunizieren frei mit dem Subarachnoidealraum des Gehirns, und da ein gesteigerter intrakranieller Druck sich nach den Gesetzen der Mechanik nach allen Seiten gleichmäßig fortpflanzen muß, wird derselbe sich auch bis zur Papille hin geltend machen. Die Stauungspapille ist demnach ein typisches Hirndrucksymptom, das sich am häufigsten bei Hirntumoren findet (aber lediglich Drucksymptom, kein Herdsymptom). Als Zeichen dieser rein mechanischen Entstehung lassen sich anführen:

1. Das ophthalmoskopische Bild der frischen Stauungspapille stellt sich selbst bei beträchtlicher pilzhutförmiger Schwellung des Papillengewebes als reines Ödem dar und läßt in vielen Fällen, wie auch histologisch festgestellt wurde, Zeichen der Entzündung vermissen.

2. Häufig wird bei der Sektion von Fällen mit Stauungspapille ein Hydrops vaginae Nervi optici in Form einer starken ampullenförmigen Auftreibung der Opticusscheiden unmittelbar hinter dem Augapfel gefunden, der durch die Verdrängung der Cerebrospinalflüssigkeit unter der Hirndruckwirkung zu stande kommt.

3. Nach einer geglückten druckentlastenden Schädeloperation (Palliativtrepanation u. s. w.) beobachtet man in einer größeren Zahl von Fällen eine Rückbildung der Stauungspapille. Der Einwand, daß durch die Eröffnung der Dura die toxischen Produkte teilweise entfernt würden und auf diese Weise auch eine Entzündung rückgängig werden könne, erscheint schon aus dem Grunde nicht stichhaltig, weil — allerdings ausnahmsweise — Rückbildungen selbst hochgradiger Stauungspapillen innerhalb weniger Stunden nach der Operation beobachtet wurden.

4. Selbst bei ophthalmoskopisch voll ausgebildeter Stauungspapille wird die Funktion des Auges sehr oft normal gefunden (s. oben).

Wie wohlcharakterisiert das unkomplizierte ophthalmoskopische Bild der Stauungspapille ist und wie verläßlich es als Hirndrucksymptom gewertet werden darf, dafür möchte ich noch — allerdings seltene — Fälle von Nephritis anführen, die gleichzeitig ganz generell zeigen sollen, daß man aus dem Vorhandensein einer Stauungspapille und anderen Hirndrucksymptomen allein noch nicht einen Hirntumor zu diagnostizieren berechtigt ist, obwohl diesen Zeichen am häufigsten ein Hirntumor zu grunde liegt. Die Augenhintergrundsveränderungen der Nephritis treten bekanntlich in der Regel unter dem charakteristischen Bilde der Retinitis albuminurica auf, die meist mit einer Papillitis kombiniert ist. Nun beobachtet man, worauf *Th. Leber* hingewiesen hat, hie und da Nephritiskranke mit dem ausgesprochenen Befunde der Stauungspapille ohne jegliche Mitbeteiligung der Netzhaut und mit guter Sehschärfe. Die Ähnlichkeit mit der Stauungspapille bei Hirntumoren wird oft noch erhöht durch Komplikation mit urämischen Erscheinungen. Dieser Augenspiegelbefund legte die Annahme nahe, daß auch hier die Papillenschwellung lediglich durch eine Hirndrucksteigerung hervorgerufen sei, als deren Ursache ein hydropischer

Erguß in die Hirnventrikel und in die Subarachnoidealräume zu betrachten wäre. Der Nachweis der intrakraniellen Drucksteigerung ist in solchen Fällen durch die Lumbalpunktion nun tatsächlich exakt geliefert worden (*Cushing* u. *Bordly*, 1909; *E. v. Hippel*, 1923). In einem Falle von Kriegsnephritis z. B. wurde ein Druck von 230 *mm* $H_2O$ (als normal für den Erwachsenen gilt 130 *mm* $H_2O$) gefunden und eine Flüssigkeitsmenge von 20 $cm^3$ entleert. Nach 6 Tagen beginnende Rückbildung der Stauungspapille, die nach 14 Tagen vollständig war und während einer Beobachtungszeit von 5 Monaten nicht rückfällig wurde.

Bei dieser grundsätzlich verschiedenen pathologischen Bedeutung der Papillitis einerseits und der Stauungspapille anderseits, auf die *E. v. Hippel* wiederholt nachdrücklich hingewiesen hat, ist es höchst bedauerlich, daß selbst unter den Ophthalmologen noch keine Einigung bezüglich der Nomenklatur erzielt ist. Sogar in dem ausgezeichneten Lehrbuche der Augenheilkunde von *Fuchs* werden diese beiden Bezeichnungen als synonym gebraucht, und in dem bekannten vortrefflichen Lehrbuch der inneren Krankheiten von *Strümpell* ist die Stauungspapille der Neuritis optica gleichgesetzt, obwohl *Strümpell* durchaus die rein mechanische Entstehung der Stauungspapille vertritt. Andere Autoren wiederum wenden für die Papillitis den Ausdruck Neuritis optica an, ferner Neuritis intraocularis, Neuritis optici und für Stauungspapille die Bezeichnung Stauungsneuritis.

Diese Vielheit der Namen stammt aus der Zeit, als die Auffassung der Stauungspapille als einer entzündlichen Erscheinung allgemeiner verbreitet war. Man nahm nämlich an, daß die Stoffwechselprodukte der Hirntumoren auf die Papille entzündungserregend wirken. Besteht eine Stauungspapille längere Zeit, so kommt es allerdings in der Regel sekundär zur Entzündung. Gerade dieser Umstand kann die für den Neurologen so wichtige Differentialdiagnose „Stauungspapille“ oder „Papillitis“ sehr erschweren, ja unmöglich machen. Der gleichen Schwierigkeit diagnostischer Unterscheidung können wir im Beginn dieser Veränderungen begegnen. Das ist aber kein Grund, um nicht generell die beiden ophthalmoskopischen Bilder auch sprachlich scharf auseinanderzuhalten, zumal die Namen „Stauungspapille“ und „Papillitis“ das Wesen des pathologischen Prozesses erschöpfend zum Ausdruck bringen. Wie die Dinge gegenwärtig liegen, wird der Neurologe bei einem bezüglichen Papillenbefunde dem Ophthalmologen die präzise Frage vorzulegen haben: Ist der Befund als Hirndrucksymptom zu werten oder spricht er für eine entzündliche Genese? — Allerdings wird begreiflicherweise auf diese Frage nicht immer eine vorbehaltlose Antwort zu geben sein, zumal in solchen Fällen, in denen die Schwere des Allgemeinzustandes, insbesondere eine starke Benommenheit des Kranken, selbst eine ungefähre Feststellung des Sehvermögens nicht zuläßt. —

Die Ausdrücke Neuritis optica u. s. w. sind durchaus entbehrlich und deshalb bis zu einem gewissen Grade verwirrend, weil wir gewohnt sind, mit Neuritis eine Entzündung des Sehnervenstammes zu bezeichnen. Der Name „Neuritis“ ist insbesondere bereits festgelegt für das scharf umschriebene Krankheitsbild der „akuten retrobulbären Neuritis“. Vorweg sei bemerkt, daß früher auch eine chronische Form der retrobulbären Neuritis angenommen wurde, indem

man glaubte, daß den durch chronische Vergiftungen bedingten Sehstörungen, vornehmlich aber der Tabaks- und Alkoholamblyopie, anatomisch eine interstitielle Neuritis zu grunde liege. Man weiß jetzt jedoch, daß die anatomischen Veränderungen eine primäre Degeneration darstellen, wobei es offen gelassen werden muß, ob dieselbe in die Ganglienzellen der Retina oder in die Nervenfasern des Opticus zu verlegen ist.

Nun zur akuten retrobulbären Neuritis selbst. Da die Sehstörung fast immer das erste und hervorstechendste Symptom dieser Erkrankung ist, wird der Nichtophthalmologe nur ausnahmsweise (Beginn mit heftigen Schmerzen in der Umgebung des Auges) als erster von solchen Kranken aufgesucht werden. In der Regel wird der Patient dem Neurologen mit der fertigen Diagnose „akute retrobulbäre Neuritis" überwiesen zwecks Feststellung des gesamten neurologischen Befundes. Deshalb darf hier die Schilderung des Krankheitsbildes in seinen Einzelheiten übergangen werden. Für den Neurologen von größter Wichtigkeit ist die Tatsache, daß die akute retrobulbäre Neuritis in der Mehrzahl der Fälle eine Teilerscheinung, u. zw. ein Frühsymptom der Sklerosis multiplex ist. Neuere sorgfältige Untersuchungen ergaben, daß in nahezu 80% der Fälle dieser Zusammenhang einwandfrei nachzuweisen ist. In vereinzelten Fällen lagen schon vor der Sehnervenerkrankung andere Symptome der multiplen Sklerose vor; meist folgen solche der retrobulbären Neuritis erst früher oder später nach, wobei Intervalle bis zu 14 Jahren beobachtet wurden. Diese der Literatur entnommenen Angaben decken sich vollkommen mit meinen eigenen, an Zahl nicht geringen Beobachtungen. Die Prognose bezüglich des Sehvermögens ist auch in den Fällen fast ausnahmslos günstig, in welchen die akute Entzündung zur völligen Erblindung geführt hat. Doch sind Rückfälle leichterer Art (sogar wiederholte Rückfälle) nicht selten — in Analogie mit sonstigen Lähmungen bei der multiplen Sklerose.

Was nun das ophthalmoskopische Bild dieser auf der Basis der Sklerosis multiplex entstandenen akuten retrobulbären Neuritis anlangt, so wurde eingangs schon erwähnt, daß der Augenhintergrund anfänglich häufiger keine Veränderung darbieten kann. Man sieht an den Retinalvenen auf der Papille und deren Umgebung eine mäßige Erweiterung und etwas dunklere Blutsäule, von der es, insbesondere bei Doppelseitigkeit des Prozesses, zweifelhaft bleiben kann, ob dieser Befund nicht noch als physiologisch aufzufassen sei. Allerdings gehört ein gleichzeitiges Befallensein beider Augen zu den Ausnahmen; die Doppelseitigkeit ist zwar häufig, doch liegt zwischen der Erkrankung des ersten und des zweiten Auges in der Regel ein längeres Intervall. Mitunter besteht eine ausgesprochene Hyperämie der Retinalvenen. Gar nicht selten ist der Sehnervenkopf an der Entzündung des Nervenstammes in ausgesprochener Weise mitbeteiligt, so daß wir das Vollbild der Papillitis vor uns haben. Der Ausgang der retrobulbären Neuritis in ophthalmoskopischer Beziehung ist in einzelnen Fällen eine normale Papille; meist tritt bei scharfer Begrenzung eine weißliche Verfärbung entweder nur der temporalen Hälfte (sog. „temporale Abblassung") oder der ganzen Papille auf — selbst dann, wenn die Papille im akuten Stadium keinen sicheren positiven Befund dargeboten hatte und bemerkenswerterweise auch

ziemlich unabhängig von dem Grade der Sehstörung. Es bleibt — mit anderen Worten — gewöhnlich das ophthalmoskopische Bild der Opticusatrophie zurück.

An dieser Stelle möchte ich noch darauf hinweisen, daß die ophthalmoskopische Diagnose der „Opticusatrophie“ nicht, wie das vielfach angenommen wird, immer eine schwerere Funktionsstörung, insbesondere eine starke Verminderung der Sehschärfe zur Voraussetzung hat. Wir sprechen von „Opticusatrophie“, wenn die physiologisch hellrötliche Farbe der Papille mehr oder minder weißlich verfärbt erscheint. Unsere Kenntnisse von den anatomischen Veränderungen, welche das weiße Aussehen der Papille bedingen, sind noch durchaus mangelhaft. Sicherlich ist die weiße Verfärbung nicht in allen Fällen an einen stärkeren Schwund der Nervenfasern gebunden. Deshalb gestattet auch der Grad der Papillenentfärbung einen nur sehr bedingten Rückschluß auf den Grad der Sehstörung; gar zu oft wird hierbei jegliche Parallelität vermißt. Das Wesentliche aber ist dies, daß hierdurch die große Bedeutung der ophthalmoskopischen Feststellung „Opticusatrophie“ für die neurologische Diagnose in keiner Weise vermindert wird.

Eine breitere Darstellung dieser Dinge erschien mir geboten, weil meines Erachtens die akute retrobulbäre Neuritis und ihr Folgezustand in die nervenärztliche Praxis, insbesondere auch in die Gutachtertätigkeit des Neurologen viel häufiger hineinspielt, als dies gewöhnlich angenommen wird. Bei manchem dunklen cerebralen Symptomenkomplex hat nach meiner Erfahrung der Hinweis des Ophthalmologen auf eine früher überstandene akute retrobulbäre Neuritis und deren innige Beziehung zur Sklerosis multiplex geradezu erlösend gewirkt.

Die Leistungen der Ophthalmologie für die Diagnose der Erkrankungen des Centralnervensystems sind zweifellos groß. Dabei muß man sich aber stets vergegenwärtigen, daß die Möglichkeiten insbesondere des ophthalmoskopischen Befundes zuweilen schon an physiologischen Verhältnissen ihre Grenze finden. An diese Grenzen stoßen wir am häufigsten gerade auf dem Gebiete, das die nervenärztliche Tätigkeit berührt. Darauf möchte ich zum Schluß nochmals nachdrücklich hinweisen, weil nach meiner Erfahrung hierin die größte Quelle von Fehldiagnosen gelegen ist.

Die Kenntnis der physiologischen Varietäten, die nach der Richtung der Diagnose „Opticusatrophie“ wie „Papillitis“ gleich große Schwierigkeiten bereiten können, ist deshalb für die Tätigkeit des ophthalmoskopierenden Nervenarztes unbedingte Voraussetzung. Er muß wissen, daß infolge der großen Verschiedenheit im Aussehen der normalen Papille bei Doppelseitigkeit des Befundes (bei Einseitigkeit erleichtert es der Vergleich mit dem anderen Auge) die Feststellung beginnender pathologischer Veränderungen häufig äußerst schwierig ist und es selbst dem Geübtesten unmöglich werden kann, allein auf Grund des ophthalmoskopischen Bildes die Diagnose zu stellen. In diesen, glücklicherweise relativ seltenen Fällen ist die Ergänzung des Augenspiegelbefundes durch eine sorgfältige Anamnese (insbesondere Ermittelung der sub-

jektiven Beschwerden) sowie durch eine exakte Prüfung der Refraktion, des Sehvermögens, Gesichtsfeldes und des intraokularen Druckes unbedingtes Erfordernis. Hie und da wird selbst dies nicht ausreichen, und erst eine längere Beobachtung die Entscheidung bringen können. Deshalb darf nur derjenige die schwere Verantwortung, die in dieser Diagnostik gelegen ist, auf sich nehmen, dem der Augenspiegel ein täglichtes Werkzeug und dem auch das ganze übrige Rüstzeug moderner ophthalmologischer Diagnostik wohlvertraut ist.

Meine Ausführungen wollen nach keiner Richtung hin Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Es kam mir nur darauf an, aus der Fülle der Beziehungen der Pathologie des Auges zu den Erkrankungen des Centralnervensystems diejenigen herauszugreifen, deren Bedeutung für die neurologische Diagnostik meiner Erfahrung nach am dringlichsten der Klarstellung bedarf.

# Die Eingeweidesenkung.

Von Dr. **J. Petermann,**
Chefarzt der chirurgischen Abteilung des St.-Hedwig-Krankenhauses in Berlin.

Mit einer schwarzen Tafel.

Inhaltsübersicht.

Seite
I. Einleitung, historische Bemerkungen . . . . . 223
II. Pathogenese und Ätiologie . . . . . 224
III. Pathologische Anatomie und Veränderungen an den einzelnen Organen . . . . . 229
IV. Symptomatologie und Diagnose . . . . . 233
V. Vorbeuge und Therapie . . . . . 236

## I. Einleitung.

Unter Eingeweidesenkung — Enteroptose, Splanchnoptose — versteht man eine dauernde Senkung, einen pathologischen Tiefstand einzelner oder mehrerer Eingeweide im Bereich der beiden großen Körperhöhlen, der Brust- und der Bauchhöhle. Vorbedingung ist ein Nachlassen oder eine Verschiebung der Kräfte, welche die Eingeweide in ihrer normalen Lage und im gegenseitigen Gleichgewicht halten. Die ihres Haltes beraubten Organe folgen der durch die aufrechte Haltung wirksamen Schwerkraft und werden in der Richtung der Körperachse nach unten verlagert.

Auch unter normalen Verhältnissen verlassen manche Organe ihren Platz, machen seitliche und Pendelbewegungen, treten höher und tiefer, wie Magen und Darm beim Verdauungsgeschäft; dieses fällt natürlich nicht unter den Begriff der Enteroptose, die einen Dauerzustand darstellt. Ist nur ein Organ beteiligt, sprechen wir von lokaler Senkung, treten mehrere oder sämtliche Eingeweide tiefer, haben wir das Bild der allgemeinen Ptose. Die Organe können am falschen Ort fixiert sein oder bei Änderung der Körperhaltung in ihre normale Lage zurückkehren. Manchmal tritt eine erhebliche Überbeweglichkeit stark in die Erscheinung; besonders ist das bei den schweren parenchymatösen Organen — Leber, Nieren, Milz — der Fall; wir sprechen dann von Wanderorganen. Sämtliche Organe der beiden großen Körperhöhlen können tiefer treten; *Holzknecht* und *Rosenheim* beschrieben die Ptose des Oesophagus, *Silbergleit, Determann* u. a. ein Tiefertreten und abnorme Beweglichkeit des Herzens. Darüber hinaus können sich auch andere Gebilde des Körpers an der allgemeinen Senkung beteiligen, z. B. Hoden, Schilddrüse, Augenlider, Haut u. s. w. Für gewöhnlich verbinden wir mit dem Begriff der Enteroptose die Senkung der Baucheingeweide.

Diese interessiert auch in erster Linie den Arzt, weil sie die weitaus häufigste ist, sich klinisch am meisten auswirkt und auch für die Therapie die besten Angriffspunkte bietet. Deshalb wird auch in dieser Abhandlung hauptsächlich von der Senkung der Bauchorgane die Rede sein. Wie häufig die Eingeweidesenkung vorkommt, sieht man aus der Feststellung *Fabers,* der bei jedem 20. männlichen Individuum, bei jeder 10. Frau, die nicht geboren, bei jeder 5. Frau, die geboren hatte, eine Ptose sah.

Die Eingeweidesenkung kann als einfacher anatomischer Befund bestehen, ohne zu krankhaften Zuständen zu führen, ist also an und für sich keine Krankheit; erst bei Funktionsstörungen treten Krankheitserscheinungen auf.

Die erste Erwähnung der Eingeweidesenkung finden wir um die Mitte des XVIII. Jahrhunderts bei *Morgagni,* der in seinem klassischen Werk: „De sedibus et causis morborum" seine Beobachtungen der Lageveränderung des Magens mitteilte. *Rokitanski* und *Virchow* beschrieben Adhäsionen im Bauch, „chronische, partielle Peritonitis", die sie teils als die Ursache, teils die Folge von Verlagerungen und Senkungen der Baucheingeweide ansahen. *Kussmaul* beschäftigte sich eingehend mit der Gastroptose. Die meisten älteren Arbeiten beschränkten sich auf die Darstellung der Veränderung einzelner Organe, gaben also nur Ausschnitte aus dem großen Bild der Enteroptose. Die Eingeweidesenkung als Krankheitsbild wurde zuerst von *Glénard* (1885) beschrieben, und damit geschah ein großer Schritt vorwärts. Die *Glénard*schen Arbeiten gaben den Anstoß zu eingehenden Forschungen, die sich namentlich mit der Frage der Statik und des Gleichgewichtes der Baucheingeweide, des intraabdominellen Druckes und der Ursachen der Ptose beschäftigten. Während früher die Betrachtung der Eingeweidesenkung in erster Linie vom mechanisch-morphologischen Standpunkt aus erfolgte, trat in dem Zeitalter der Konstitutionsforschung ein neuer Gesichtspunkt auf, der die Ursache der Ptose in einer angeborenen, ererbten Disposition sah. *Stiller* prägte den Ausdruck „Asthenia universalis congenita" und faßt die Eingeweidesenkung lediglich als ein Degenerationszeichen auf. In neuester Zeit haben sich besonders *Mathes* und *Payr* mit dem Problem der Enteroptose beschäftigt. *Payr* brachte einen neuen Gesichtspunkt und damit eine sehr wertvolle Anregung, nämlich eingehende vergleichend anatomische Betrachtungen und Forschungen über die Befestigung und die Lage der Baucheingeweide. Ich verweise auf die klassische Darstellung *Payrs* (Kirschner-Nordmann: „Die Chirurgie"). Bei der großen Bedeutung der Enteroptose für die praktische Medizin hat das Thema eine Fülle von Arbeiten gebracht; *Burckhardt* führt in seiner Monographie vom Jahre 1912 schon 582 Arbeiten an; seitdem hat sich die Zahl vervielfacht. Während früher ein großer Wirrwarr und infolgedessen Unsicherheit in der Therapie herrschte, ist besonders die Frage der Ätiologie jetzt erheblich geklärt und damit ist unsere Behandlung eine kausale und zielbewußte geworden.

## II. Pathogenese und Ätiologie.

Die Enteroptose entsteht — ganz allgemein gesprochen — durch ein Nachlassen oder eine Verschiebung der Kräfte, welche die Eingeweide in ihrer normalen Lage und im gegenseitigen Gleichgewicht halten. Auch äußere Kräfte können

einwirken, welche durch Druck oder Zug die Organe nach abwärts verlagern.

Wodurch werden die Baucheingeweide in ihrer Lage erhalten? Das Abdomen stellt einen nach allen Seiten geschlossenen Hohlraum dar, dessen Form durch einen Teil des Skelets — Wirbelsäule, Brustkorb und Becken — sowie durch den Muskel-Fascien-Mantel — Zwerchfell, Bauchdeckenmuskeln, Beckenbodenmuskulatur und Beckenfascien — bedingt wird. Fixiert wird die Lage der Eingeweide bis zu einem hohen Grade durch die knöchernen Stützen, hauptsächlich Wirbelsäule und Rippen. Deshalb müssen auch erhebliche Formveränderungen, insbesondere im Bereich des Thorax, Unordnung in die normale Lage der Organe bringen und zur Ptose führen. In der Bauchhöhle liegen — mehr oder weniger beweglich — die Organe hermetisch abgeschlossen, sie füllen ihn vollkommen aus, leere Räume gibt es normalerweise im Abdomen nicht. Befestigt sind sie am Zwerchfell, an der hinteren Bauchwand und im Becken durch die „Aufhängebänder", Gekröse, Peritonealduplikaturen. Diese sind die Vermittler der Blutcirculation, tragen die Nerven und Ausführungsgänge der Drüsen. Über die Rolle, welche sie spielen, um die Eingeweide in ihrer Lage zu halten, ist viel gestritten. Früher herrschte die Ansicht vor, daß die Organe an den Ligamenten aufgehängt seien (*Blechen, Tuffier*), dann wurden sie nur als Zügel angesehen, welche Ordnung in der Bauchhöhle halten und verhindern, daß die Intestina durcheinanderfallen (*Quincke*). Für beide Ansichten sind Erklärungen und Beweise erbracht, aber für sich allein ist keine richtig. Die Rolle der Ligamente als Träger und Befestigungsmittel kann nicht geleugnet werden, wenigstens nicht für manche Organe, wie Leber, Milz, Teile des Dickdarms, Uterus, die an sehr kräftigen Aufhängebändern fixiert sind. Die vergleichend-anatomischen und stammesgeschichtlichen Studien und Betrachtungen *Payrs* geben uns da wichtige Aufschlüsse. „Je einförmiger und gleichmäßiger Körperhaltung und Fortbewegung eines Tieres, um so zahlreichere und typischer den aktiven und passiven mechanischen Ansprüchen genügende „Haftbänder" werden ausgebildet. „Der Mensch mit der ihm zugehörigen aufrechten Körperhaltung hat die stärkste und regelmäßigste Eingeweidebefestigung" (*Payr*). Wichtiger als die Ligamente ist der Muskel-Fascien-Mantel des Bauchraums mit Einschluß des Zwerchfells und Beckenbodens. Er ist es in erster Linie, der durch sein „Spiel" den intraabdominellen Druck reguliert und die Intestina in ihrer normalen Lage hält.

Der in der Bauchhöhle herrschende Druck ist abhängig von einer Reihe von Faktoren: vom atmosphärischen Druck, vom statischen Druck der Baucheingeweide, vom Eigendruck der Intestina, besonders der Hohlorgane (Füllung des Magen-Darm-Kanals), von der Körperhaltung, weiterhin von der Masse des Inhalts der Bauchhöhle, von der aktiven und passiven Spannung der Bauchwand. Es kann sich deshalb beim intraabdominellen Druck nicht um eine konstante Größe, wie beim Druck im Thoraxraum handeln. Druckschwankungen in der Bauchhöhle werden bis zu einem gewissen Grade durch den auf den nachgiebigen Bauchdecken ruhenden atmosphärischen Druck, durch Einziehen oder Ausdehnen der Bauchwand ausgeglichen. Im Kuppelraum des Oberbauches entsteht durch den Zug der elastischen Lunge und die Zwerchfellbewegung bei der Exspiration ein negativer Druck. Infolge des im Oberbauch herrschenden negativen Druckes haben die dort liegenden Eingeweide die Neigung, sich nach

oben zu verschieben; bei Zwerchfellverletzungen z. B. werden sie in den Thorax „eingesaugt". Vermehrung des Bauchinhalts durch Tumoren, Ansammlung von Blut, Exsudat u. s. w. rufen zunächst keine meßbare Drucksteigerung hervor, sondern erst, wenn die Bauchdecken stark gespannt oder überdehnt oder geschädigt sind. Der Muskelmantel, die Beschaffenheit der Bauchwand sowie die Tätigkeit des Zwerchfells und der Lungenzug spielen also eine hervorragende Rolle, um die Eingeweide in ihrer Lage zu erhalten. Abhängig ist die Lage der Bauch-eingeweide auch vom Eigenvolumen, das ja physiologischerweise wechselnd und in erster Linie abhängig von dem Füllungszustand der Hohlorgane ist. Diese physiologischen Schwankungen werden ausgeglichen durch den elastischen Muskel-Fascien-Mantel. Bei dauernder oder zu starker Volumenvermehrung, bei großen Tumoren — auch infolge Gravidität — bei Ascites, übergroßer Fettanhäufung u. s. w. kann es zu einer Überdehnung und dauernden Schädigung der Bauch-decken kommen, es entsteht ein wirklicher intraperitonealer Druck; der Muskel-Fascien-Mantel ist nicht mehr im stande, das abdominelle Gleichgewicht zu erhalten. Die Organe halten auch sich selbst gegenseitig in normaler Lage, sie füllen den Bauchraum, ohne daß irgendwo ein Spalt entsteht, vollkommen aus, stützen sich gegenseitig, liegen aufeinander, namentlich ruhen die Organe des Oberbauches auf dem „Darmkissen" und dieses ruht wieder auf den Becken-organen. Bei plötzlicher Verminderung des Volumens der Intestina, wie starker Abmagerung, Entfernung von Tumoren, kann der gegenseitige Halt verloren-gehen, die Organe senken sich infolge ihrer Schwere.

Es sind also in der Hauptsache vier Momente, welche für die Normallage und das Gleichgewicht bestimmend sind:

1. Richtige Größen- bzw. Raumverhältnisse des Rumpfskelets, hauptsächlich im Bereich des Brustkorbs,
2. genügende Festigkeit der Ligamente,
3. Anatomische und physiologische Intaktheit des Muskel-Fascien-Mantels der Bauchhöhle,
4. das richtige Volumen des Bauchinhaltes.

Ist eine dieser Komponenten erheblich verändert, sind die Vorbedingungen zur Ptose gegeben.

Nach der Ätiologie kann man die Eingeweidesenkung einteilen in eine angeborene und erworbene. Dieser Einteilung wird sicher immer etwas Gezwungenes und Starres anhaften, eine genaue Grenze ist nicht zu ziehen. Übergänge und ein Zusammenwirken verschiedener Ursachen sind nicht selten.

Eine eigentliche angeborene Enteroptose ist nicht so selten wie man früher angenommen hat. *Albu* fand bei 11% männlichen und bei 44% weiblichen Neu-geborenen eine Eingeweidesenkung. Im fötalen Leben haben Colon ascendens und transversum eine ziemlich gerade Verlaufsrichtung von rechts unten nach links oben; eine Flexura hepatica existiert nicht. Dieser Zustand kann bestehen bleiben, und die Kinder bringen dann einen Tiefstand des Colon ascendens, eines Teiles des Colon transversum, der Leber und der rechten Niere mit auf die Welt. Hierher gehören auch die Fälle von Mesenterium commune, wo der größte Teil des Dickdarms gesenkt ist. Bei einer Reihe von Menschen — es sollen gegen

20% sein — ist die normale breite Verklebung des Colon ascendens an der hinteren Leibeswand nur unvollkommen; in diesen Fällen bildet sich auch hier ein freies Mesenterium, das eine abnorme Beweglichkeit und Senkung dieses Darmabschnittes verursacht, der nicht selten Leber und rechte Niere mit hinunterzieht.

In der Frage der congenitalen Ptose geben uns die schönen anatomischen und entwicklungsgeschichtlichen Studien von *W. Vogt* wichtige Aufschlüsse. *Vogt* hat den Befestigungsmechanismus der Baucheingeweide eingehend untersucht und nimmt mehrere „Verwachsungsfelder" an. An diesen Verwachsungsfeldern finden in der Hauptsache die Fixationen statt. Das wichtigste ist das rechtsseitige Verwachsungsfeld im Bereich des aufsteigenden Kolon, der rechten Flexur, der rechten Niere, Leber, ferner der Wurzel des Dünndarmmesenteriums; zum mittleren Verwachsungsfeld gehören Duodenum, Querkolon, Pankreaskopf, während für das linke Verwachsungsfeld zum Teil der Magen, dann die Milz, linke Niere, linker Kolonteil in Betracht kommt. Im Bereich der Verwachsungsfelder finden sich sehr derbe Befestigungen. Durch irgendwelche Entwicklungszerstörungen können die Fixationen an diesen Stellen ausbleiben oder nur teilweise und unvollkommen vor sich gehen. So sind viele Fälle von echter angeborener Ptose zu erklären.

Dem weiteren Sinne nach gehören zu den angeborenen Ptosen auch diejenigen Fälle, wo infolge einer fehlerhaften Körperanlage sekundär eine Ptose entsteht. Hier kommen wir auf das Gebiet der Konstitutionspathologie, wo in den letzten Jahrzehnten eine Flut von Literatur entstanden ist. Erst seit dem Einsetzen der Konstitutionslehre ist die Lehre von der Eingeweidesenkung richtig in Fluß gekommen. *Glénard* und *Tuffier* prägten den Ausdruck „Asthenie", *Stiller* sprach von dem „Morbus asthenicus" von der „Asthenia universalis congenita", *Mathes* vom „Status asthenico-ptoticus". Die größte Anzahl der Ptosen hat ihre Ursache in einer Konstitutionsanomalie, in dem Status „asthenico-ptoticus". Hier sind auch alle Vorbedingungen zum Entstehen der Eingeweidesenkung gegeben, sowohl in anatomisch-morphologischer als auch in funktioneller Beziehung. Der Status asthenico-ptoticus ist so oft geschildert, daß ich mich kurz fassen kann. Der gesamte Körperbau zeigt besondere Merkmale. In Kleidern entspricht die Statur dieser Menschen den Anforderungen der modernen „schlanken Linie", unbekleidet machen sie jedoch oft den Eindruck eines „Kümmerers". Schlanker, zarter Körperbau, oft müder kindlicher Gesichtsausdruck, dünner Hals, abfallende Schultern, flacher Thorax, langer Rumpf, lange Extremitäten, dünne, blasse Haut, schlaffe Muskulatur, schlechte Haltung, sind typische Merkmale. Dabei bestehen Neigung zu Plattfuß, zu Krampfaderbildung, Bruchanlagen. Der Brustkorb ist schlecht gewölbt, die Rippen verlaufen schräger nach unten als normal. Dadurch wird die untere Thoraxapertur eng, der Kuppelraum des Oberbauches wird flach und eingeengt, die Eingeweide haben keinen Platz, werden direkt nach unten gedrängt. Das Brustbein ist im Vergleich zu der Linea sterno-pubica ungewöhnlich kurz. *Mosher* fand in Serienuntersuchungen das Verhältnis der Brustbeinlänge zur Länge der Linea sterno-pubica bei gesunden Frauen 8 : 10 bis 8 : 13, bei Frauen mit Enteroptose 5 : 14 bis 5 : 12. Durch die übernormale Länge wird die Kraftwirkung der Bauchmuskeln, besonders der Recti beeinträchtigt, und die Bauchmuskeln sind infolge des sich nach unten verengenden Thorax ungenügend gespannt. Außerdem ist das Zwerchfell schlecht gewölbt,

der Atemmechanismus wird durch den steilen Verlauf der Rippen ungünstig beeinflußt. Der Lungenzug kann nicht mehr genügend wirken; ein wichtiges Moment für die richtige Lage der Baucheingeweide, das thorako-abdominelle Gleichgewicht, ist erheblich gestört. Die Lendenwirbelsäule ist oft im Sinne der Lordose verändert und verkleinert auf diese Weise Form und Inhalt der Bauchhöhle.

Eine große Rolle beim Astheniker spielt die angeborene „Gewebsschwäche", *Tandler* spricht von der „Hypotonie", u. zw. spielt die Schwäche der Muskulatur die größte Rolle; weniger bedeutend ist die Schwäche des Bindegewebes. Verminderter Tonus des Muskel-Fascien-Mantels, Minderwertigkeit der elastischen Elemente, Schlaffheit und Überdehnung der Ligamente sind die Folgen der angeborenen Gewebsschwäche.

Die Form der erworbenen Eingeweidesenkung läßt sich von der angeborenen, bzw. der auf konstitutioneller Grundlage entstandenen, naturgemäß nicht immer scharf trennen, da bei asthenischer Konstitution oft nur eine Disposition zur Ptose besteht, die durch Hinzutreten äußerer Umstände manifest wird.

Früher, im Zeitalter des Korsetts, spielte das Schnüren eine große Rolle; die Thoraxapertur wurde mechanisch verengert, die Bauchorgane nach unten gedrängt.

Krankhafte Veränderungen des Rumpfskelets infolge Osteopathien, Kyphose, Skoliose in allen Spielarten und Übergängen können die Form des Bauchraums erheblich verändern und Unordnung in die Lage der Baucheingeweide, auch im Sinne der Ptose bringen. Ebenso können Erkrankung der Lungen das thorakoabdominelle Gleichgewicht stören. Bei Emphysem tritt eine Abflachung und Verdrängung des Zwerchfells ein, und wir finden da nicht selten bedeutende Grade von Ptose.

Auch Erkrankung der Bauchorgane selbst, insbesondere solcher, die eine erhebliche Veränderung ihres Volumens verursachen, können zur Senkung führen. Dazu gehören Tumoren, Erweiterung des Magens und Darmes infolge von Stenosen, erheblicher Fettansatz oder auch Abnahme des Volumens infolge Fettschwund. Veränderungen des Netzes im Sinne einer übermäßigen Verfettung, wie sie von *Maier* beschrieben wurden, können zu erheblicher Senkung des Magens und Kolons führen. Ferner können die Bauchorgane durch Verlötung des Netzes mit Operationsnarben oder durch peritoneale Adhäsionen infolge entzündlicher Vorgänge nach unten gezogen und in der falschen Lage fixiert werden. Eine übermäßig starke Bauchdecken-Fettschürze kann durch starken Zug eine Erschlaffung und Nachgeben der Muskulatur hervorrufen. Die wichtigste und häufigste Form der erworbenen Eingeweidesenkung beruht auf einer Schädigung des Muskel-Fascien-Mantels, hauptsächlich der Bauchdecken und der Muskulatur des Beckenbodens. Die Schädigung ist meistens die Folge einer zu starken Inanspruchnahme, Überdehnung durch wiederholte Schwangerschaften, Tumoren, Flüssigkeitsansammlung, Meteorismus. Auch zufällige und künstliche Verletzungen, Laparatomienarben, Hernien, können die Bauchdecken erheblich schädigen.

Eine bedeutende Rolle spielen auch Veränderungen der Muskelfasern selbst durch Ischämie, Lähmung infolge autogener Erkrankung oder Schädigung der

motorischen Nerven. Schließlich kann auch die natürliche Erschlaffung aller contractilen Elemente im Greisenalter zur Senkung führen.

## III. Pathologische Anatomie der Eingeweidesenkung und Veränderungen an den einzelnen Organen.

Arbeiten von pathologisch-anatomischer Seite über die Eingeweidesenkung gibt es nur wenige. Leichenbefunde sind oft nicht eindeutig und lassen sich mit den klinischen Erscheinungen häufig nicht in Einklang bringen, da Tonus und Elastizität der Gewebe, die ja bei der Senkung eine so große Rolle spielen, sehr bald nach dem Tode verlorengehen. Wir sind in der Hauptsache auf die Befunde am Lebenden angewiesen. Bei echter Ptose findet man schlaffes Bindegewebe, mangelhafte Ausbildung der Stützsubstanz, die einzelnen Schichten der Bauchdecken z. B. sind nicht, wie normalerweise fest miteinander verklebt, sondern lassen sich leicht trennen. Die sonst straffen, festen Ligamente sind schlaff, haben einen großen Teil der starken contractilen Elemente verloren, sind oft lang ausgezogen, dünn, glasartig durchsichtig. Die Muskeln zeigen nicht selten echte degenerative Veränderungen, ebenso die Fascien. Im Gegensatz dazu sind die Gefäße, besonders die Venen oft erweitert und vermehrt.

Bezüglich der topographisch-anatomischen Veränderungen, die ja das Wesen der Ptose ausmachen, ist es häufig nicht leicht, Normales vom Krankhaften zu trennen, weil ja die Bauchorgane nur selten im Ruhezustande sind, eine zum Teil sehr große Beweglichkeit besitzen und je nach Füllungszustand und funktioneller Inanspruchnahme eine verschiedene Lage haben. Zufällige und einmalige Befunde sind nicht maßgebend, bei der Eingeweidesenkung handelt es sich ja um einen Dauerzustand.

Von den einzelnen Organen ist der Magen relativ häufig an der Ptose beteiligt, die Veränderungen bei Magensenkungen wurden auch, weil sie sich klinisch am meisten und fühlbarsten auswirken, am eingehendsten erforscht. Unter Magensenkung im eigentlichen Sinne versteht man die Senkung des Organes in allen seinen Teilen; dieses ist jedoch ein seltener Befund; meistens, auch wenn der größte Teil des Magens tief unten in der Bauchhöhle liegt, ist die Kardia an ihrem normalen Platz; nur bei hochgradigen Fällen von schwerer allgemeiner Ptose, wo auch der Oesophagus mobil und gesenkt ist, haben wir das anatomische Bild der vollkommenen Magensenkung. In seinem kardialen Teil ist der Magen am stärksten befestigt. Weniger fixiert ist der caudale Teil und der Anfang des Duodenums. *Simmonds* erkennt eine Gastroptose nur dann an, wenn auch der caudale Teil gesenkt ist und unterhalb der Leber liegt, *Payr* spricht von Magensenkung auch dann, wenn nur kleine Kurvatur tiefer getreten ist und die bekannte Angelhakenform des Magens entsteht. Manche erkennen den Ausdruck Gastroptose überhaupt nicht an und sprechen, wie *Schwarz,* nur von „enteroptotischer Elongation" des Magens. Das Entscheidende ist jedenfalls, daß auch die kleine Kurvatur tiefer tritt. Nicht verwechseln mit der Senkung darf man eine einfache Ektasie, die nur einen Tiefstand der großen Kurvatur zeigt. Aus einer länger dauernden und häufiger auftretenden Erweiterung des Magens kann durch Schwerkraft und Zug eine richtige Senkung entstehen. So ist nicht selten die

Pylorusstenose, namentlich wenn sie sich langsam entwickelt, eine Ursache der Magensenkung. Die Magenptose kann ganz bedeutende Grade erreichen; er liegt nicht selten im Becken, ja man hat ihn sogar schon als Inhalt eines großen Leistenbruches gefunden. Häufig ist die Magensenkung Begleiterscheinung einer allgemeinen Ptose, hier handelt es sich meist um einen congenitalen bzw. konstitutionellen Zustand; in anderen Fällen liegt die Ursache an einer Erkrankung des Magens selbst oder anatomischer Veränderungen der Umgebung. So kann ein Ulcus des Pylorus oder Duodenum zunächst zur Erweiterung, dann sekundär zur Senkung führen. In demselben Sinne können Adhäsionen infolge Entzündungen im Bauchraum wirken. Auf den Zug des großen Netzes infolge übermäßiger Fettbildung und Verklumpung habe ich oben schon hingewiesen. Ich habe mehrere Fälle gesehen und operiert, wo der Magen in seiner Totalität durch das stark fettreiche Netz nach unten gezogen war. Auch Verklebungen des Netzes an Laparatomienarben oder Verlötungen in den tiefen Bauchpartien infolge Krankheiten der Beckenorgane können eine echte Magenptose verursachen. Manche abdominelle Beschwerden nach Laparatomien oder nach Entzündungen, hauptsächlich am Genitalapparat der Frau, aber auch nach Appendicitis, sind darauf zurückzuführen und sollten mehr beachtet werden, zumal sie für die Therapie einen guten Angriffspunkt bieten. Der Senkmagen ist meist verlängert (enteroptotische Elongation); ob ein echtes Wachstum stattfinden kann oder ob es sich um eine einfache Dehnung der Wand handelt, ist bis jetzt nicht sicher festgestellt. Es spricht vieles dafür, daß auch echtes Wachstum möglich ist. Die Muskulatur ist, zumal wenn es sich um erworbene Ptose handelt, im Beginn hypertrophisch, kann aber, bei längerem Bestehen des Zustandes und starker Ektasie, atrophisch werden. Wichtig sind die Veränderungen der Gefäße, besonders der Venen, die meistens erweitert und stark geschlängelt sind. Vielleicht sind viele Beschwerden bei Senkmagen auf Gefäßveränderungen zurückzuführen. Die Ligamente, besonders das von Natur schon zarte Ligamentum hepatogastricum, sind oft in ganz glasartig durchsichtige Membranen verwandelt. Die Schleimhaut ist nicht selten im Sinne der Gastritis verändert, sie kann hypertrophisch und infolge Stauung sehr blutreich sein; auch Blutungen sind beobachtet. In anderen Fällen finden wir eine blasse, blutarme Schleimhaut, die alle Zeichen der Atrophie trägt.

Isolierte Senkung des Duodenum ist kaum beobachtet, es kann sich aber an einer allgemeinen Ptose beteiligen; meist finden wir das Duodenum bei congenitaler Ursache gesenkt; die rechte Flexur des Kolon, rechte Niere, auch Leber und Pankreas sind dann auch meist tiefer getreten. In hochgradigen Fällen kann die Senkung zur Bildung eines richtigen Mesenteriums und Megaduodenum (*Melchior*) führen. Ptosen des Dünndarms betreffen meist das ganze Konglomerat der Dünndarmschlingen mit dem zugehörigen Mesenterium. Das ganze Dünndarmpaket kann im Becken liegen. Ist die Radix mesenterii mitgesunken, handelt es sich um einen congenitalen Zustand. Bei hochgradiger Abmagerung, Inanitionszuständen, kann der Dünndarm zusammenschrumpfen; die Schlingen, die sich gegenseitig hielten und stützten und auf dem fettreichen Mesenterium wie auf einem Kissen ruhten, schrumpfen zusammen, und das ganze Konglomerat sinkt ins kleine Becken. Während der letzten Hungersnotzeiten in Rußland sind eine Reihe derartiger Fälle einwandfrei beobachtet. Nächst dem Magen ist der

Dickdarm am häufigsten an einer Senkung beteiligt. Eine Ptose des ganzen Dickdarms ist selten; sie kommt fast nur angeboren vor. Bei Mesenterium commune finden wir das ganze Kolon gesenkt. Meist sind jedoch nur einzelne Teile betroffen. Verhältnismäßig häufig ist eine Senkung des Coecum; unter dem Namen „Coecum mobile" spielte sie eine Zeitlang eine sehr große Rolle. Die Coecoptose beruht in der Regel auf einem Entwicklungsfehler, indem bei ca. 20 aller Menschen die breite Verklebung zwischen Coecum und Colon ascendens und der hinteren Leibeswand ausbleibt und das Coecum ein richtiges Mesenterium bekommt. Ektasie des Coecum, Atrophie der Wand sind die Folge. Jedoch kann ein dauernder oder häufig wiederkehrender Meteorismus des Coecum auch leicht eine Ursache der Senkung werden. Dieses kann beim Vorhandensein der *Jackson*schen Membran der Fall sein. Die *Jackson*sche Membran besteht aus einem Netz von dünnen Verwachsungssträngen, die vom medialen Rand des Colon ascendens an das Peritoneum parietale ziehen. Das Colon ascendens wird komprimiert, Ektasie des Coecum mit nachfolgender Ptose kann die Folge sein. Häufig ist eine Senkung des Querdarms. Hier ist die Unterscheidung zwischen krankhaft und normal nicht immer leicht, weil das Colon transversum neben dem Dünndarm der beweglichste Darmteil ist und auch unter normalen Verhältnissen sich gelegentlich bis ins Becken senken kann. Zu betonen ist wieder, daß zum Begriff der Eingeweidesenkung der Dauerzustand gehört. Der Formenreichtum des gesunkenen Dickdarms ist ein großer: er kann guirlandenartig tief im Becken liegen, kann die Gestalt eines V oder W annehmen oder wie gezackt oder treppenförmig aussehen (Röntgenbild).

Ektasie kann abwechseln mit starker, wie spastischer Contraction oder Atrophie. Das Ligamentum gastrocolicum besteht in den Fällen von isolierter Transversoptose aus einer dünnen, glasartigen Membran. Zuweilen ist eine abnorm stark fixierte Milzflexur die Ursache der Transversoptose, namentlich wenn die Fixation noch das Ende des Colon transversum und den Anfangsteil des Colon descendens mitbetrifft. In schweren Fällen sind diese Teile durch weiße, strahlige Narbenmassen zusammengebacken, die beiden Darmteile bilden keinen rechten Winkel, sondern liegen parallel nebeneinander (*Payr*sche Doppelflinte). Schwere Passagestörungen, die zu einer Ptose führen können, sind die Folge. Auch tiefer gelegene Hindernisse, Tumoren im Colon descendens, die bekannten, zuerst von *Virchow* beschriebenen narbenartigen Stränge sowie alle Arten von Pericolitis im Mesocolon können zu Obstruktionserscheinungen und so indirekt zur Ptose führen. Bei der Sigmaschlinge kommt es selten zu einer eigentlichen Ptose, auch wenn die Vorbedingungen: abnorme Beweglichkeit, Ektasie, gegeben sind; freilich sehen wir sie in solchen Fällen auch zuweilen im kleinen Becken liegen, aber für gewöhnlich weicht sie zur Seite aus. Fast immer finden wir bei Koloptose geblähte Darmteile; ob sie Ursache oder Wirkung sind, läßt sich nicht immer sagen, oft sind sie beides zugleich, es besteht also ein richtiger Circulus vitiosus. Alles, was oben über die Rolle gesagt ist, die das große Netz bei der Entstehung der Gastroptose spielt, hat auch Gültigkeit für die Entstehung der Querdarmsenkung. Nicht selten sind Magen und Colon transversum zugleich betroffen: Gastro-Koloptose. Aber auch für sich kann das Colon transversum durch das Netz mit oder ohne Fixation heruntergezogen sein.

Bei der Leber senkung, Hepatoptose wird gewöhnlich unterschieden in eine totale und partielle, je nachdem das ganze Organ oder nur ein Teil an der Senkung beteiligt ist. Bei der partiellen Hepatoptose handelt es sich meistens um einen sog. „Schnürlappen", der eine Verlängerung und Ausziehung meist des rechten Leberlappens darstellt und fast immer äußeren Einflüssen, Schnüren durch Rockbänder, seine Entstehung verdankt. Auch entzündliche Vorgänge, besonders die Gallensteinkrankheit, können zum Schnürlappen führen. Bei der totalen Hepatoptose ist das ganze Organ gesenkt. Die Leber ist das am stärksten durch Ligamente befestigte Bauchorgan. Die Fixation ist jedoch nicht immer gleich. Man findet bei Operationen die größten Unterschiede in der Beweglichkeit; manchmal, besonders bei mageren Frauen, läßt sich die Leber ohne große Mühe ein Stück herunterziehen und kippen, während sie in anderen Fällen wie eingemauert in der Zwerchfellkuppel liegt. Bei der echten Hepatoptose handelt es sich häufig um eine Wanderleber, das gesunkene Organ kann leicht wieder in die Normallage gedrückt werden oder legt sich bei horizontaler Lage wieder an seinen Platz. In manchen Fällen ist die Leber um ihre Transversalachse gedreht und so — wenigstens zum Teil — tiefer getreten. Zum eigentlichen Begriff der Lebersenkung gehört, daß das ganze Organ tiefer getreten ist. Dabei kann der Kontakt mit dem Zwerchfell gewahrt bleiben, das Zwerchfell ist in diesen Fällen abgeflacht und ebenfalls tiefer getreten, z. B. bei Lähmung (Nervus phrenicus!), Mangel an Elastizität infolge Atrophie oder bei aufgehobenem oder gestörtem Lungenzug, ferner bei Emphysem. In anderen Fällen — und das sind streng genommen die eigentlichen Fälle von Hepatoptose — entsteht ein Spaltraum zwischen Zwerchfell und Oberfläche der Leber „Interpositionshepatoptose" (*Hasselwander*). Schlaffheit und Defekte an den Aufhängebändern der Leber sind die Vorbedingung hierzu. Am häufigsten finden wir die Lebersenkung als Teilerscheinung einer allgemeinen Ptose auf Grund konstitutioneller Veranlagung.

Senkung der Milz ist selten. Auch bei congenitaler und konstitutioneller Ptose ist die Milz nicht oft beteiligt. Die Befestigungsart und Lage der Milz bringt es mit sich, daß sie bei Senkung gewöhnlich zum Wanderorgan wird. So sprechen wir bei Milzsenkung fast stets von Wandermilz. In den meisten Fällen von Wandermilz finden wir eine oft bedeutende Größenzunahme des Organs, die für gewöhnlich die Ursache der Senkung ist. Bei Malariamilz, bei Milztumoren ist das Organ häufig gesunken. Freilich kann die Vergrößerung auch eine Folge der Senkung, der Stauung sein. Gelegentlich kann auch die Senkung zu einer Stieldrehung führen, auch Adhäsionen sind nicht selten.

Eine Sonderstellung in der Lehre von der Eingeweidesenkung nimmt die Nierensenkung ein, die unter dem Namen „Wanderniere" sehr bekannt und oft beschrieben ist. Sie ist meist erworben, freilich häufig auf Grund konstitutioneller Veranlagung. Die eigentümliche Befestigung und das verhältnismäßig hohe Gewicht der Nieren sind die Ursache, weshalb dieses Organ sich am leichtesten und häufigsten senkt. Nachlassen der Festigkeit der die Niere tragenden Fascien, Nachgiebigkeit des Widerlagers infolge Fettschwund sind die Ursache. Infolge von Circulations- und Sekretionsstörungen — Abknicken des Ureters — können sekundäre Veränderungen, Erweiterung des Nierenbeckens, Hydronephrose eintreten.

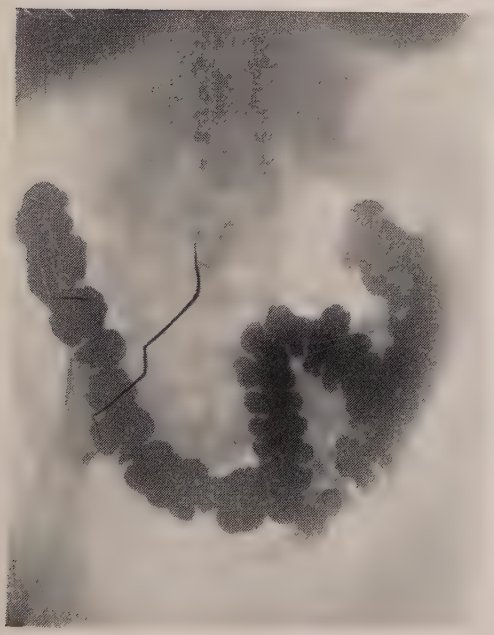
Abb. 1.

Gastroptose.

Abb. 2.

Senkung der rechten Flexus.

Abb. 3.



Transversoptose.

Abb. 4.

Nephroptose mit starker Erweiterung des Nierenbeckens.
(Beginnende Hydronephrose.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

Die Senkungen der weiblichen Genitalien beruhen stets auf einem Nachgeben der natürlichen Stütze, des Beckenbodens, dessen Muskeln und Fascien namentlich durch wiederholte Geburten gelockert und geschädigt werden. Die „virginellen" Prolapse haben ihre Ursache in einer congenitalen bzw. konstitutionell bedingten Minderwertigkeit des Beckenbodens.

## IV. Symptomatologie und Diagnose.

An und für sich ist die Eingeweidesenkung keine Krankheit; sie bezeichnet nur einen anatomischen Befund, einen Zustand, der nicht immer Krankheitserscheinungen macht und oft ganz symptomlos bleibt. Erst bei Störungen, die in der Hauptsache Funktionsstörungen der einzelnen Organe sind, kann man von einem Krankheitsbild der Enteroptose sprechen. Nicht immer können wir entscheiden, ob die Beschwerden rein funktioneller Natur oder ob sie durch mechanisch-morphologische Veränderungen bedingt sind. *Stiller* mißt für das Zustandekommen der Beschwerden der Senkung keine besondere Bedeutung bei, sondern erklärt sie durch die Minderwertigkeit der Konstitution bzw. Schwäche und Insuffizienz oder abnorme Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems. Sicher trifft diese Erklärung manchmal das Richtige, aber mit den Ausdrücken „Neurose", „funktionelle Erkrankung", „Nervosität", „Hysterie" soll man vorsichtig sein. *v. Bergmann* hat vor kurzem wieder eindringlich vor der Überschätzung der „funktionellen Erkrankung" gewarnt.

Träfe die *Stiller*sche Ansicht immer zu, so dürften nur bei konstitutioneller Ptose die charakteristischen „funktionellen" Beschwerden auftreten. Dieses ist aber nicht der Fall, wir finden sie auch bei echter, erworbener Senkung. Ich sah sie bei sonst ganz stämmigen Menschen, meist Frauen mit schwerer Enteroptose infolge Hängebauch nach Geburten, großen Hernien, die sonst keinerlei Zeichen einer konstitutionellen Minderwertigkeit boten. Über die Ursachen, weshalb eine sog. latente Enteroptose zu einer manifesten wird, wissen wir wenig. Manchmal ist die Erklärung leicht, nämlich wenn durch eine plötzliche krankhafte Veränderung oder ein Trauma bei latenter Ptose ein Organ aus dem Gleichgewicht gebracht wird. Merkwürdig ist, daß die Allgemeinerscheinungen häufig zu Zeiten einsetzen, wo Veränderungen in der inneren Sekretion auftreten, wie in der Pubertät oder im Klimakterium. Auch psychische Einflüsse spielen sicher eine Rolle. Manche Allgemeinerscheinungen bei Eingeweidesenkung weisen auf das Mitwirken einer psychischen Komponente hin. Auch hier kann man nicht immer sagen, was Ursache und was Wirkung ist. Viele Allgemeinerscheinungen weisen auf eine Störung im sympathischen und parasympathischen Nervensystem, andere können leicht durch Fehler in der Blutversorgung oder durch Sekretionsanomalien erklärt werden. Eine genaue Analyse ist fast nie möglich. Es besteht ein Zusammenwirken von vielen Ursachen und Umständen. Auch läßt sich häufig eine scharfe Grenze zwischen allgemeinen und lokalen Symptomen nicht ziehen. Im Vordergrund steht eine allgemein verminderte Leistungsfähigkeit, die alle Grade zwischen leichter Ermüdbarkeit bis zur völligen Arbeitsunfähigkeit zeigen kann. Ein Gefühl allgemeiner Mattigkeit und Abgeschlagenheit ist fast immer vorhanden. Daraus ist ein Unlustgefühl, Mangel an Energie, Reizbarkeit, Freudlosigkeit, melancholi-

sche Stimmung leicht zu erklären. Die labile Seelenstimmung drückt den Patienten leider nur zu oft den Stempel der „Hysterie", der Neurose auf, und erschwert die Unterscheidung, ob die Beschwerden organisch bedingt oder nur funktioneller Natur sind sehr. Mit den Worten *Mathes'* „unsere Kranken sind zumeist stille Dulderinnen, und es hängt viel vom Verhalten des Arztes ab, ob sie ihn mehr durch ihre stille Resignation oder durch die hartnäckig wiederholten Klagen über dieselben Beschwerden zur Verzweiflung bringen" ist der Seelenzustand dieser bedauernswerten Kranken gut gezeichnet. Viele ziehen als „eingebildete Kranke", als „Hysteriker" von Arzt zu Arzt oder landen beim Kurpfuscher. Auf Störungen im Gefäßsystem weisen andere Erscheinungen hin: Kältegefühl, abwechselnd mit Hitzewellen, blasse Gesichtsfarbe, Neigung zu Schweißen, fleckige Röte im Gesicht, Kopfschmerzen und Kopfdruck, Kurzatmigkeit, Herzklopfen, Angstgefühl, Schwindel. Andere Erscheinungen leiten schon zu den Lokalsymptomen über: Unangenehme Sensationen in der Magengegend, Gefühl von Schwere im Leib, Vollgefühl, Schmerzen nach dem Essen, Seitenstechen, Kreuzschmerzen, Ziehen im Rücken. Fast nie fehlen mehr oder weniger starke Leibschmerzen, die in allen Abstufungen vorhanden sein können. Vom dumpfen Druck und leichtem Stechen bis zum heftigsten Kolikschmerz sehen wir alle Übergänge. Es kann zu richtigen, schweren Schmerzattacken kommen, welche die schwersten Organveränderungen vortäuschen; und man könnte glauben, eine Steinkolik, Magenperforation, Appendicitis, Ileus, innere Einklemmung vor sich zu haben. Das Fehlen der Bauchdeckenspannung, namentlich das Verschwinden der Schmerzen in Horizontallage weisen jedoch auf den richtigen Weg. *Payr* erklärt den akuten Enteroptosenanfall durch Zug des beschwerten Magens an den Vagis und den sympathischen Geflechten. Sicherlich handelt es sich auch häufig um Spasmen im Darmtractus (Besserung nach Atropingaben!). Aber auch einfache venöse Stauungen — wir finden bei Eingeweidesenkung die Venen oft sehr stark erweitert — können ähnliche Beschwerden verursachen.

Die Auswirkung auf die einzelnen Organe zeigt ein vielgestaltiges Bild. Bei Magenptose finden wir: Gefühl von Völle nach dem Essen, Appetitlosigkeit, Unlust zum Essen, zum Teil hervorgerufen durch die Angst vor den Schmerzen nach der Nahrungsaufnahme, Aufstoßen, Erbrechen, Schmerzen bei Druck im Epigastrium, aber auch spontan; die Schmerzen können sehr heftig, krampfartig sein und sind von dem Ulcusschmerz oft nicht zu unterscheiden. Blutungen sind selten, aber als Folge einer einfachen Magensenkung einwandfrei beobachtet. Die Untersuchung des Magensaftes ergibt keine einheitlichen Resultate, Achylie und Subacidat können mit Hyperacidität abwechseln. Häufig stehen die Zeichen der motorischen Insuffizienz im Vordergrund, zuweilen sehen wir auch das Bild der sog. „nervösen peristaltischen Unruhe". Ob und inwieweit die Magenptose als Ursache eines Ulcus in Frage kommt, möge dahingestellt bleiben, ich sah verhältnismäßig wenig ptotische Mägen mit Ulcus. Jedoch kann ein Ulcus des Pylorus oder des Duodenums mit seinen Folgeerscheinungen zu einer Senkung führen.

Bei der Koloptose steht im Vordergrund die Obstipation; dieses Symptom ist stets vorhanden, welcher Darmabschnitt auch befallen sein mag. Beim abnorm beweglichen und gesenkten Coecum finden wir Schmerzanfälle, die sich bis zu

heftigen Koliken steigern können oder länger dauernde schmerzhafte Sensationen in der Blinddarmgegend; der Zeit der eigentlichen Schmerzattacken geht meist eine Periode der Obstipation voraus. Die Beschwerden gleichen häufig denen einer Appendicitis und werden naturgemäß oft als solche gedeutet. Es kann zu hochgradiger Blähung und Senkung des Coecum kommen, sogar bis zur vollkommenen Obstruktion. Die Bedeutung des Coecum mobile und der Coecoptose ist eine Zeitlang sicher überschätzt (*Wilms*). Ein Coecum mobile, d. h. ein ausgebildetes, langgezogenes Mesocoecum finden wir sehr häufig.

Die Beschwerden bei der Senkung des Colon transversum werden auch in erster Linie durch die Stauung des Darminhaltes hervorgerufen. Chronische, oft kaum zu bekämpfende Obstipation, häufig mit Durchfällen abwechselnd, steht im Vordergrunde. Stauen sich die Kotmassen, so entstehen Katarrhe und Diarrhöen; nicht selten kommt es zu einer Colitis membranacea. Schon normalerweise bewegt sich der Inhalt des Dickdarms nicht nach einer Richtung im Sinne der Peristaltik, er schiebt sich hin und her, auch macht der Darm Pendelbewegungen; diese „abnormen“ Bewegungen steigern sich bei der Senkung, die Kotmassen können ins Coecum zurückgetrieben werden und hier Auftreibung und sogar Schädigung der Wand verursachen. Durch die übermäßige Inanspruchnahme kommt schließlich eine Schädigung der Darmmuskulatur zu stande. Manche Allgemeinerscheinungen, Mattigkeit, Leistungsunfähigkeit, Gefühl von Schwere im Leib, Flatulenz sind bekannte Folgen der chronischen Obstipation. Die Ernährung leidet, Abmagerung, Nachlassen der allgemeinen Elastizität sind die Folge. Die Schmerzattacken sind teils auf Zerrungen bei der vermehrten und veränderten Peristaltik, teils auf Spasmen zurückzuführen. Auch Circulationsstörungen spielen eine Rolle.

Bei Lebersenkung kann es neben den Allgemeinerscheinungen der Ptose auch zu örtlichen Beschwerden kommen; wir finden unbestimmte Schmerzen in der Lebergegend, Schmerzen, die als Folgen der Zerrung am Zwerchfell, an der Vena cava und Lebervene aufzufassen sind. Zuweilen kommt es zu Anfällen, die den Gallenkoliken ähnlich sind und bei denen auch gelegentlich Ikterus vorkommt. Sofern diese Symptome nicht die Folge eines verkannten Gallensteinleidens sind, das wiederum mit der Lebersenkung in ursächlichem Zusammenhang stehen kann, muß man sie auf Knickungen des Ductus choledochus zurückführen.

Auch bei Wanderniere finden wir neben den bekannten Zerrungs- und Druckbeschwerden, Symptome, die auf Sekretions- und Funktionsstörungen infolge Abknickung des Ureters und der Gefäße zurückzuführen sind. Stauung und Erweiterung des Nierenbeckens, Schädigung des Parenchyms durch Druck, Hydronephrose können als Folgeerscheinungen auftreten.

Auch wenn die lokalen Symptome im Vordergrund stehen, machen sich fast stets die oben schon kurz skizzierten Allgemeinerscheinungen bemerkbar. Namentlich die starke Abgeschlagenheit, ein Rückgang der Kräfte, zunehmende Muskelschwäche, Abnahme des Körpergewichts stellen sich bei länger bestehenden Störungen infolge Eingeweidesenkung ein. Der Kräfteverfall kann so hochgradige Formen annehmen, daß man von einer richtigen Kachexie sprechen kann, die das Leben ernstlich bedroht. Hand in Hand mit dem Kräfteverfall gehen die psychischen Erscheinungen. Die geistige Spannkraft geht verloren, die Patienten

sind unlustig, verlieren jede Lebensfreude. Solche Menschen bieten einen traurigen Anblick, es sind wahre Jammergestalten. Der Brustkorb ist flach, zur Thoraxapertur hin sich verjüngend, die Schultern sind hängend, die Wirbelsäule zeigt oft skoliotische Verkrümmung, die Haltung ist schlapp, ohne Elastizität, die Muskulatur schlaff, atrophisch, Fettpolster geschwunden, die Fascien und der Bandapparat haben ihre Straffheit verloren, die Haut ist blutleer und welk, nicht selten findet man Plattfüße und Varicenbildung. Die Gesichtszüge sind ebenfalls schlaff, der Ausdruck müde und traurig. Daß diese Menschen Insulten und Infektionen gegenüber wenig widerstandsfähig sind, ist selbstverständlich.

Die Diagnose bietet in den meisten Fällen keine großen Schwierigkeiten. Manchmal genügt schon ein Blick auf den entkleideten Patienten oder eine einfache physikalische Untersuchung. Wichtig ist es, den Patienten in verschiedenen Körperlagen zu untersuchen. Über den Umfang und Grad der Ptose gibt uns die Röntgenuntersuchung weitgehende und genaue Auskunft. Es ist wichtig zu wissen, ob nur ein Organ beeiligt ist oder ob mehrfache bzw. allgemeine Senkung besteht; ebenso wichtig ist auch die Feststellung der Ausdehnung. Eine Röntgenaufnahme genügt meistens nicht, weil Magen und Darm während der verschiedenen Verdauungsphasen verschieden gelagert sind. Mehrfache Aufnahmen und genaue Beobachtung vor dem Röntgenschirm sind notwendig. Das Röntgenbild gibt auch Auskunft über die wichtige Frage, ob eine einfache oder fixierte Ptose vorliegt sowie teilweise über die Organfunktion, zu deren Feststellung auch Untersuchung des Magensaftes, Stuhles und Urins notwendig ist. Auch über mögliche Komplikationen, Tumoren, Entzündungsherde, Ulcera, Adhäsionen, Schädigung und Beteiligung der Nachbarorgane muß man sich orientieren. Mit der einfachen Diagnose Eingeweidesenkung dürfen wir uns nicht begnügen; zur Einleitung der richtigen Behandlung ist eine genaue Differenzierung im eben angedeuteten Sinne notwendig. Auch differentialdiagnostische Erwägungen müssen angestellt werden, ob die Symptome nur auf eine Ptose zu beziehen sind oder ob eine Erkrankung der Gallenblase, des Wurmfortsatzes, ein Ulcus ventriculi, eine Affektion der Bauchspeicheldrüse vorliegt. Der „enteroptotische Anfall“ ist von einer Steinkolik oder einem Ileusanfall nicht immer zu unterscheiden. Das baldige Verschwinden der Beschwerden in horizontaler Ruhelage spricht für Enteroptose.

## V. Vorbeuge und Behandlung.

Bei der Häufigkeit der Eingeweidesenkung, bei den schweren Folgen für die Gesundheit und Leistungsfähigkeit ist eine geordnete Prophylaxe und kausale Behandlung von größter Wichtigkeit.

Vorbeugende Maßnahmen, schon in frühester Jugend begonnen, können manche verhängnisvolle Auswirkung der Ptose verhüten und manchen Astheniker zum leistungsfähigen Menschen machen. Besonders wichtig sind prophylaktische Maßnahmen in den Zeiten, wo innersekretorische Störungen am leichtesten auftreten, während der Pubertät und des Klimakteriums, der Altersinvolution. Auf die Zeichen des „Habitus asthenico-ptoticus“ muß schon früh geachtet werden. Säuglingsberatungsstellen und Schulärzte sollten hier ein wichtiges und dankbares Betätigungsfeld finden. Wichtig ist eine richtige Ernährungsweise von

frühester Jugend an. Muttermilch! Durch entsprechende Auswahl der Speisen soll für frühzeitigen Fettansatz gesorgt werden; blähende, die Verdauungsorgane beschwerende Nahrungsmittel müssen fortgelassen werden. Systematisch muß für regelmäßigen Stuhlgang gesorgt werden. Alkohol, Nicotin sind schwere Gifte für den jungen Astheniker, deren Abusus besonders in den Entwicklungsjahren sich bitter rächt. Das immer mehr um sich greifende Zigarrettenrauchen der Jugend sollte viel mehr als bisher energisch bekämpft werden. Guter, ausreichender Schlaf in der Jugend, Aufenthalt im Freien, am besten Landaufenthalt, sind wichtige, vorbeugende Maßnahmen. Auch die psychische Behandlung und Beeinflussung soll früh begonnen werden; der Astheniker neigt von Natur zu Melancholie, die durch das Gefühl der körperlichen Leistungsunfähigkeit verstärkt wird. Ermunterung, Erziehung zur Lebensbejahung befördern auch die körperliche Ertüchtigung. Wir leben ja im Zeitalter des Sportes, für die körperliche Ertüchtigung der Jugend wird mit Recht sehr viel getan. Aber es ist alles etwas zuviel auf Höchstleistungen eingestellt. Der junge Astheniker, körperlich nicht so gewandt und kräftig wie viele Kameraden, fühlt sich leicht zurückgesetzt und wendet sich mutlos vom Sport ab. Nicht Erzielung möglichst hoher Spitzenleistungen ist das Wichtige, sondern die Ertüchtigung aller, besonders der Astheniker, durch den Sport. Wichtig ist Förderung des Knochenwachstums und des richtigen Aufbaus des Skelets, besonders bei rhachitischen Kindern durch geeignete Ernährung und systematische Übungen, Erweiterung und gute Ausbildung des Brustkorbes und der Wirbelsäule durch die Kriechmethode nach *Klapp* und systematische Atemübungen. Auch regelmäßige Muskelübungen, besonders der infolge ihrer beim Astheniker abnormen Länge in der Wirksamkeit geschädigten Bauchmuskeln sowie des Zwerchfells sind notwendig. Turnen, Rudern, Schwimmen sind hierfür die besten Sportarten. Zu vermeiden ist unzweckmäßige, eng anliegende Kleidung. Das Schnüren ist ja aus der Mode gekommen, aber zu eng anliegende Gürtel, wie sie häufig getragen werden, können auch schädigend wirken. Auch Rücksicht auf die Körperbeschaffenheit bei der Berufswahl gehört zu den vorbeugenden Maßnahmen.

Sehr wichtig ist die Verhütung einer Schädigung der Bauchmuskulatur während der Gravidität, im Wochenbett und noch längere Zeit nach der Geburt. Eine gute Stütze in Form einer geeigneten Binde in den letzten Monaten der Gravidität schützt die Muskeln vor zu großer Ausdehnung und Erschlaffung und befördert die richtige Blutzufuhr. Noch wichtiger ist die richtige Behandlung im Wochenbett durch eine gute sitzende Bandage (*Bumm*sche Binde). Durch einige Zeit nachher einsetzende Übungen werden die Bauchmuskeln und der Beckenboden gestärkt. Zur Prophylaxe der Enteroptose gehört auch die Sorge für anatomische und physiologische Wiederherstellung des Muskel-Fascien-Mantels des Bauches bei operativen Eingriffen: Schnittrichtung im Faserverlauf, keine Verletzung motorischer Nerven, Beseitigung von Bauchbrüchen u. s. w.

Die Therapie hat entsprechend dem Wechsel der Anschauung über das Wesen und die Ätiologie der Eingeweidesenkung verschiedene Wandlungen durchgemacht; zu einer völligen Einigung ist man auch jetzt noch nicht gekommen, wenn auch unsere Behandlung infolge Klärung mancher noch früher strittiger Probleme viel zielbewußter geworden ist. Während man früher nur das einzelne

Organ behandelte und an seinem normalen Platz zu fixieren suchte, wurde später, als man die Senkung nur als konstitutionelle Störung ansah, jede lokale Behandlung abgelehnt und es kam, wie *Payr* sagt, zu einer „freudlosen Behandlung", zu einem Negativismus, sehr zum Schaden der oft bedauernswerten Kranken, die als Neurotiker, denen doch nicht zu helfen sei, verkümmerten. Durch sachgemäße Behandlung, auch durch chirurgische Maßnahmen, kann man sehr schöne Erfolge erzielen.

Wichtig ist zunächst eine geeignete Allgemeinbehandlung. Alle Maßnahmen, die schon bei der Prophylaxe besprochen sind, finden auch bei der Allgemeintherapie ihre Anwendung: Kräftigung des Körpers durch Abhärtung, vernünftiger Sport, reichliche, zweckentsprechende Ernährung; dabei darf die psychische Behandlung nicht vergessen werden, auch die Persönlichkeit des Kranken muß behandelt werden. Freilich wird die systematische Durchführung aller der genannten wichtigen Maßnahmen aus äußeren und inneren Gründen nur zu häufig nicht möglich sein. *de Quervain* sagt ganz richtig: „Was solchen Patienten vor allem not täte, um zu strafferen Geweben und besseren Nerven zu kommen, eine vernünftige Ernährung und eine natürliche Lebensweise, das können wir ihnen wohl vorschreiben, aber nicht geben: den einen nicht, weil sie sozial zu tief, den anderen nicht, weil sie gesellschaftlich zu hoch stehen, um vernünftig leben zu können, den dritten nicht, weil ihnen überhaupt nicht zu helfen ist." Man soll die Kranken nicht durch zu viele und zu komplizierte Vorschriften verwirren und dadurch die regelrechte Durchführung der Kur unmöglich machen. Die vorzügliche Wirkung einer Liege- und gutgeleiteten Mastkur, am besten in der Klinik oder im Sanatorium ist längst bekannt und bewährt. Von den Muskelübungen sind die wichtigsten, die auf eine Kräftigung der Bauch- und Atmungsmuskeln hinzielenden, z. B. das aktive Hochrichten aus der Flachlage mit über den Kopf gehaltenen Armen, Atemübungen in flacher Lage mit Rollkissen unter der Wirbelsäule und kopfwärts gestreckten Armen, kniende Lage mit aufgestützten Armen.

Durch Anlegen einer geeigneten, gut sitzenden Bandage, sind wir im stande, die Bauchdecken kräftig zu unterstützen und die gesunkenen Eingeweide zu heben. Der große Nachteil aller Stützapparate ist der, daß sie die Bauchdecken wohl heben, aber die Aktivität der Muskulatur mehr oder weniger ausschalten, sie wirken in der Hauptsache als Krücken. Aber bei hochgradiger Ptose, bei starkem Hängebauch, kommt man ohne Bandagen nicht aus. Deshalb soll die Binde in Ruhelage abgenommen und daneben die Muskulatur durch die genannten Übungen und durch Massage gekräftigt werden. Die Anzahl der Leibbinden verschiedener Systeme ist groß, jede wird als die beste empfohlen. Das wichtigste Erfordernis ist, daß die Binde wirklich als Stütze wirkt und einen Druck auf den unteren Teil des Bauches in der Richtung nach oben und hinten ausübt. Viele Binden komprimieren nur das Abdomen, besonders in den oberen Partien. Daß dieses nur schaden kann, liegt auf der Hand. Pelotten sind im allgemeinen überflüssig, harte und dicke sind schädlich. Ich habe als die brauchbarsten Bandagen die *Bardenheuer-Klaehs*sche Leibbinde, in der mehrere federnde Stahlstangen senkrecht befestigt sind und das Kalasiris-Korsett erprobt.

Auch durch operative Maßnahmen können schlaffe Bauchdecken gefestigt und gerafft, das Volumen der Bauchhöhle verkleinert und

so die Bauchorgane gehoben werden. Wichtig ist, daß bei diesen Operationen weder die Bauchhöhle eröffnet, noch motorische Nerven geschädigt werden. In manchen Fällen — bei Rectusdiastase — genügt ein Zusammennähen der Rectusscheiden in der Mittellinie, andere Verfahren, z. B. die Operationen nach *Depage, Heidenhain, Klose, Cumston, Wiedhopf,* deren Prinzip in einer plastischen Zusammenlagerung der Musculi recti und der Muskelscheiden besteht, sind eingreifender. Durch die genannten Methoden kann man eine Verengerung der Bauchhöhle in erheblichem Maße erzielen. Bei starker Fettbildung der Bauchwand, wo durch eine oft schwere Fettschürze die Bauchwand herabgezogen und schlaff geworden ist, kann durch die Excision eines großen Haut- und Fettlappens — wenn nötig verbunden mit Fascien-Muskel-Plastik — eine tragfähige, brauchbare Bauchwand wieder hergestellt werden.

Über die Berechtigung der Bauchdeckenplastiken herrscht Einigkeit, dagegen sind Operationen an den einzelnen Organen bei Ptose noch ein strittiges Gebiet. Eine große Operationsfreudigkeit der Zeit, wo man die Enteroptose nur unter dem Gesichtswinkel des einzelnen Organes betrachtete, machte einer schroffen Ablehnung jedes chirurgischen Eingriffes Platz, weil man die Eingeweidesenkung nur als die Teilerscheinung einer konstitutionellen Schwäche ansah. Beide Auffassungen schießen über das Ziel hinaus. Operationen an den einzelnen Organen haben ihre Berechtigung und sind besonders da angezeigt, wo mechanische und sekretorische Störungen im Vordergrund stehen. Über die Berechtigung chirurgischen Eingreifens bei fixierter Enteroptose, bei Netzverklebungen, bei großen Narbenhernien, beim Vorliegen von Gleitbrüchen braucht nicht diskutiert zu werden. Richtige, genaue Indikationsstellung, Auswahl der geeigneten Fälle, richtige Wahl des Operationsverfahrens sind ausschlaggebend für den Erfolg. Genau so wichtig wie der Eingriff ist eine genügend lange und sorgfältig durchgeführte Nachbehandlung, die sich im Rahmen der oben skizzierten Allgemeinbehandlung zu bewegen hat. Durch ungenügende Nachbehandlung ist schon manches anfänglich gute Operationsresultat illusorisch geworden.

Außer den schon erwähnten Operationen an der Bauchwand, Plastiken und Bruchoperationen, kommen an den Einzelorganen eine Reihe von chirurgischen Maßnahmen in Frage. Zunächst die Organopexie, die Wiederbefestigung des gesunkenen Eingeweides an der normalen Stelle durch direkte Naht oder Hilfsplastiken, weiterhin Exstirpation des gesunkenen und geschädigten Organs, z. B. Entfernung einer Wandermilz, der Wanderniere, Netzresektion, Resektion des gesunkenen Coecum oder Colon transversum. Hierher gehören auch operative Verkleinerung, teilweise Entfernung und Verkürzung des Magens und Dickdarms, Querresektion bei Gastroptose, Resektion von Dickdarmteilen. Weiterhin hat man versucht, durch faltenbildende Nähte das stark ausgedehnte und gesunkene Hohlorgan zu verkleinern: Gastroplicatio, Raffung der Darmwand bei Coecum mobile. Ferner kann man durch Lösung von Adhäsionen durch plastische Eingriffe Passagestörungen beseitigen und auch durch Anlegen von Anastomosen Passagehindernisse umgehen, auch durch plastische Erweiterung und Verbesserung der Abflußwege Stauungen in den Organen beseitigen, z. B. Nierenbecken—Ureterenplastik.

Von allen Organen war wohl die Wanderniere der häufigste Gegenstand chirurgischer Behandlung. Die Ertfernung des Organs kommt nur bei erheblicher Schädigung, Hydronephrose u. s. w., in Frage. Zahlreich sind die technischen Vorschläge zur Nephropexie, deren Wirkung eine Zeitlang überschätzt wurde, deren Berechtigung aber auch heute noch anerkannt ist bei heftigen Beschwerden, Einklemmungserscheinungen, bei Störungen der Sekretion und Abknickung des Ureters, Erweiterung des Nierenbeckens, beginnender Hydronephrose.

Bei Wandermilz dürfte die Splenopexie wohl nur in den seltensten Fällen in Frage kommen, wenn bei einer allgemeinen Ptose die Milz im Vordergrund der Beschwerden steht. Meistens handelt es sich um stark vergrößertes und erkranktes Organ, z. B. Malariamilz, das exstirpiert werden muß.

Bei Hepatoptose wird man nur operieren, wenn Allgemeinbehandlung und konservative Maßnahmen versagt haben und die Lebersenkung das Bild beherrscht. Als Operationsmethoden kommen in Frage: die Raffung des Ligamentum falciforme und Fixation des Ligamentum teres nach *Bircher,* die einfache Fixierung der Leber an die vordere Bauchwand mittels tiefgreifender Nähte durch das Leberparenchym und die Bauchdeckenschichten. Zur Unterstützung wird am besten noch eine Bauchdeckenplastik hinzugefügt.

Prolapse der weiblichen Genitalien und des Mastdarms bilden ein dankbares Feld für operatives Eingreifen. Mit einer Fixation der gesunkenen Organe soll man sich nicht begnügen; eine Beckenbodenplastik zur Schaffung einer tragfähigen Unterlage muß hinzugefügt werden.

Über die operative Behandlung der Gastroptose ist viel geschrieben und viel gestritten worden. Es sind eine Reihe von Verfahren zur Hebung des gesunkenen Magens ersonnen, ein Zeichen dafür, daß es keine ideale Gastropexie gibt. Das Geheimnis des Erfolges bei der operativen Korrektur des Senkmagens beruht in der Hauptsache auf einer strengen Indikationsstellung. Von manchen (*Lieck*) wird ein operativer Eingriff grundsätzlich abgelehnt, jedoch mit Unrecht. Bei sorgfältiger Auswahl der Fälle sind die Erfolge gut, z. B. bei fixierter Gastroptose, wo jede konservative Therapie versagen muß. Chirurgisches Eingreifen ist auch berechtigt und notwendig, wenn hochgradige Beschwerden — hauptsächlich infolge gestörter motorischer Funktion — vorhanden sind, die das Allgemeinbefinden stark beeinträchtigen oder gar zur Ptosekachexie führen. Ich kann hier nicht die ganze Frage der Chirurgie der Magenptose aufrollen und muß mich darauf beschränken, die gebräuchlichen Operationsmethoden kurz zu skizzieren.

Von den Fixations- und Hebemethoden ist die radikalste die *Rovsing*sche. *Rovsing* hebt den Magen, macht das Peritoneum der vorderen Magenwand und das der Bauchwand wund und näht die Vorderfläche breit an das Peritoneum parietale an. Trotzdem *Rovsing* über gute Erfolge an einem großen Material berichtete, hat sein Verfahren wenig Anhänger gefunden; es ist ihm hauptsächlich entgegengehalten, daß der Magen infolge der breiten Anheftung seine Motilität zum größten Teil verliert. Ich selbst habe nach *Rovsing* nicht operiert. Nicht so radikal ging *Duret* vor, der nur einen schmalen Streifen an der kleinen Kurvatur am Peritoneum annäht.

Eine Hebung und Suspension des Magens durch Raffung des Ligamentum hepatogastricum mit starken Seidennähten versuchten *Bier* und *Beya. v. Rothe* verstärkte das meist papierdünne kleine Netz mit Fascienstreifen. *Biers* Methode dürfte in manchen Fällen wegen der Zartheit des Aufhängebandes versagen; sie ist aber ein sehr einfaches und harmloses Verfahren; ich habe mehrere gute Erfolge darnach gesehen.

*Perthes* trennt das Ligamentum teres der Leber vom Nabel ab, bohrt mittels eines stumpfen Instrumentes einen Tunnel zwischen Serosa und Muscularis durch die Magenwand entlang der kleinen Kurvatur, zieht das runde Band durch diesen Kanal und vernäht das Ende am lateralen Rand des linken Musculus rectus. Der Magen hängt so wie an einer Wäscheleine. Sorgfalt ist bei der Bildung des Kanals geboten, weil bei Verletzung der Schleimhaut ein Ulcus entstehen kann.

Von demselben Prinzip ging *Vogel* aus, der auch das Ligamentum teres hepatis zum Aufhängen benutzte, aber die Serosa der kleinen Kurvatur durch Nähte nach Art einer *Witzel*-Fistel an dem Band befestigte. Bei beiden Verfahren sind gute Erfolge erzielt. *Payr* erzielte 52%, *Haberer* 60%, *Gerthes* 65%, *Wehner* 60% gute Erfolge. Bei meinem Material sah ich in der Hälfte der Fälle gute Resultate.

Bei sehr stark ektatischem Magen erzielte *Bircher* durch Nahtraffung der vorderen oder hinteren Wand eine Verkleinerung und Formverbesserung des Organs.

Zu erwähnen sind noch die radikalen Verfahren, Teilexcision bzw. Querresektion des Magens (*Schlesinger, Martin, Wehner*). *Martin* macht bei Magenptose eine ausgedehnte Querresektion und berichtete über gute Erfolge. Man muß sich fragen, ob eine so eingreifende Operation bei der Magenptose berechtigt ist. Die Zeit ist auch noch zu kurz, um die definitiven Erfolge beurteilen zu können.

Vor der auch bei Gastroptose häufig angewandten Gastroenterostomie kann ich nur eindringlich warnen. Nur wenn die Senkung und Erweiterung die Folge einer Pylorusstenose ist, hat sie Berechtigung. Bei offenem Pylorus sind die Beschwerden nach der Operation meistens größer als vorher; ich sah einmal ein Ulcus pepticum jejuni nach der Gastroenterostomie und war in mehreren anderen Fällen genötigt, die Gastroenterostomie zu lösen und den alten Zustand wieder herzustellen. Chirurgisches Eingreifen bei Senkung des Dickdarms soll nur aus ganz bestimmten Indikationen erfolgen. Unbestritten ist die Berechtigung, bei fixierter Koloptose zu operieren. Die Lösung der Adhäsionen, Resektion des fixierenden Netzes beseitigt mit einem Schlage die quälenden Beschwerden. Im übrigen tritt eine chirurgische Behandlung beim Auftreten von Komplikationen, insbesondere bei mechanischer Wegesperre, in ihre Rechte. Die Coecoptose bzw. Coecum mobile stand lange im Brennpunkt des Interesses, seitdem *Wilms* 1908 dieses Krankheitsbild beschrieb. *Wilms* führte eine Reihe von Beschwerden, die früher als chronische Appendicitis gedeutet und nach Entfernung des Wurmes nicht verschwunden waren, auf die abnorme Beweglichkeit und Senkung des Coecums zurück und schlug zu ihrer Beseitigung eine Fixation des gesunkenen Darmteiles vor. Auch wurde durch Faltung der Wand das Volumen verkleinert. Die Operation hat im allgemeinen nicht das gehalten, was man sich von ihr versprochen hatte; häufig stellten sich die alten Beschwerden, oft noch

kompliziert durch neue Zerrungsschmerzen, wieder ein. Jetzt ist es vom Coecum mobile viel stiller geworden. Bei hochgradigen Beschwerden von Coecoptose rate ich zum radikalen Vorgehen, zur Ileocöcalresektion. Bei Senkung und Erweiterung des Coecum infolge *Jackson*scher Membran kommt die plastische Resektion dieses Gebildes in Frage.

Bei Senkung des Colon transversum hat man versucht, durch Nahtbefestigung am Magen oder sogar am Peritoneum parietale oder durch Faltung des Ligamentum gastrocolicum den gesunkenen Darmteil zu heben und zu fixieren. Ein Erfolg ist diesen Bemühungen fast nie beschieden. Bei Transversoptose infolge eines zu scharfen Winkels der Milzflexur darf versucht werden, durch Durchtrennung des Ligamentum phrenicocolicum den Kolonwinkel zu senken, und so eine freie Passage zu schaffen. Außerdem können sowohl die rechte wie die linke Kolonflexur durch Adhäsionsbildungen und entzündliche Verklebungen, strahlige Narben so stark geknickt werden, daß die beiden an der Bildung des Winkels beteiligten Darmteile einander fast parallel liegen (*Payr*sche Doppelflinte). Zuweilen gelingt es, die Adhäsionen zu lösen und die Darmpassage wieder herzustellen. Eine Umgehung des Hindernisses durch seitliche oder End-zu-Seit-Anastomosen hilft manchmal eine Zeitlang, führt aber auf die Dauer oft nicht zu einem befriedigenden Resultat. Infolge der eigentümlichen Bewegung des Inhaltes im Dickdarm infolge der verschiedenen Peristaltik — es gibt im Dickdarm auch normalerweise eine Rückwärtsperistaltik — und infolge der Pendelbewegungen kommt es leicht zu Rückstauungen, Taschen- und Sackbildungen in dem ausgeschalteten Darmteil. Auf Grund meiner Erfahrungen rate ich von allen Anastomosenoperationen am Dickdarm ab. Erfordern die Beschwerden wirklich ein operatives Vorgehen, so schrecke man vor einer ausgedehnten Resektion nicht zurück. Kann man dem Kranken eine Resektion nicht zumuten, so bleibt zunächst nur eine Anastomose, aber mit Totalausschaltung des „überbrückten" Darmteiles übrig; selbstverständlich muß dann an diesem Stück ein Sicherheitsventil, eine Fistel, angelegt werden.

Der Erfolg aller chirurgischen Eingriffe wegen Eingeweidesenkung ist in der ersten Linie von einer richtigen Indikationsstellung abhängig und von der Wahl des richtigen Eingriffs. Eine große Bedeutung hat auch eine sachgemäße, lange genug durchgeführte Nachbehandlung, die ich oben bei der Besprechung der Allgemeinbehandlung schon skizziert habe. Außerdem gilt gerade bei der Behandlung der Eingeweidesenkung der Grundsatz, daß man nicht nur das kranke Organ, sondern den kranken Menschen, die Persönlichkeit, behandeln soll.

**Literatur:** Ausführliche Übersicht bei *Burckhardt H.*, Splanchnoptose. Erg. d. Chir. u. Orth. **1912**, IX. — *Guleke N.*, Die Chirurgie des Magens in „Die Chirurgie" von Kirschner u. Nordmann. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien **1927**. — *Payr E.*, Über Eingeweidesenkung in „Die Chirurgie" von Kirschner u. Nordmann. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien **1927**.

**Weitere Literatur:** *Becker L.*, Außergewöhnlicher Fall einer Magensenkung. Zt. f. Fortb. **1925**, Nr. 12. — *Bircher*, Über Gastroptose u. s. w. Korr. f. Schw. Ä. **1917**, Nr. 13. — *Braiseo V.*, Zur chirurgischen Gastroptosebehandlung (Russisch). Ref. Zorg. f. Chir.

XXXIX, S. 178. — *Carslaw R.*, Rechtsseitige Eingeweidesenkung. Br. j. of surg. **1928**. Ref. Zorg. f. Chir. XLIV, S. 153. — *Cavazza E.*, Sulla gastroptosi. Policlinico **1921**, 28. Jahrg., H. 2. — *Elter H.*, Chirurgische Behandlung der Gastroptose. D. Zt. f. Chir. **1925**, CXCII, H. 1—5. — *Fischer H.*, Wie weit sind die fixierten Punkte des Magen- und Darm-Kanals an enteroptotischen Senkungen beteiligt? Diss. Halle **1922**. — *Fränkel L.*, Zbl. f. Chir. **1921**, Nr. 22. — *Gennewein*, Beitrag zur Gastroptose u. s. w. Beitr. z. kl. Chir. **1917**, CX, H. 1. — *Göbell R.*, Ergebnisse der chirurgischen Behandlung der Gastroptose. A. f. kl. Chir. CXLIV, H. 2. — *Hasselwander A.*, Über die Verschieblichkeit und die Befestigungsmittel der Bauchorgane. Mitt. a. d. Gr. XXXI, H. 1. — *Hess* u. *Thaysen*, Die Koloptose als Ursache der Obstipation. Mitt. a. d. Gr. XXXIV, H. 2. — *Hosemann*, Die Operation der Gastroptose und ihre Dauererfolge. Zbl. f. Chir. **1926**, Nr. 4. — *Jaure G.*, Vordere Bauchwand und Enteroptose (Russisch). Ref. Zorg. f. Chir. XXXV, S. 753. — *Knapp L.*, Die Prophylaxe und Therapie der Enteroptose. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien **1921**. — *Küster Herm.*, Operationen bei Hängebrust und Hängeleib. Mon. f. Geb. u. Gyn. LXXIII, H. 5/6. — *Levy R.*, Die Enteroptose. Kl. Woch. **1924**, Nr. 21. — *Mirtl C.*, Periodisch einsetzender ileusartiger Komplex bei hochgradiger Enteroptose. M. med. Woch., 72. Jahrg., Nr. 23. — *Molnár B.*, Die chirurgischen Beziehungen der Senkung der Bauchorgane (Ungarisch). Ref. Zorg. f. Chir. XXXIII, S. 214. — *Morichau-Beauchant*, Traitement des ptoses viscerales. Gaz. des hôpitaux. **1927**, Nr. 98. Ref. Zbl. f. Chir. **1928**, Nr. 29. — *Mosher E.*, Eine anatomische Ursache der Enteroptose. Arch. of pediatr. XLI, Nr. 6. Ref. Zbl. f. Chir. XXX, S. 410. — *Napalkow P.*, Zur Pathogenese und chirurgischen Behandlung der Gastroptose. Verh. d. 18. russ. Chirurgenkongr. Moskau **1926**. — *Orator V.*, Beitrag zur Gastroptosenfrage. A. f. kl. Chir. CXXXIX, H. 2 u. 3. — *Orth O.*, Zur Operation der Gastroptose. Zbl. f. Chir. **1926**, Nr. 2. — *Parlavecchio G.*, Diagnosi e cura delle affezioni prodotte dalle ptosi viscerali. Rif. med. **1921**, Nr. 21. — *Polenoff A. L.*, Ptose des proximalen Dickdarmabschnittes in klinisch-chirurgischer Hinsicht (Russisch). Ref. Zorg. f. Chir. XIX, S. 183. — *Rosov W.*, Zur chirurgischen Behandlung der Splanchnoptose (Russisch). Ref. Zbl. f. Chir. **1925**, Nr. 12. — *Rost F.*, Pathologische Physiologie des Chirurgen. Vogel, Leipzig **1925**. — *Rudolf*, Erfahrungen über die Behandlung der Gastroptose. Zbl. f. Chir. **1922**, Nr. 27. — *Ruhmann W.*, Zur Entstehung der Gastroptose. F. d. Röntg. **1927**, XXXV, H. 4. — *Schlössmann*, Operation der Magen- und Lebersenkung. Zbl. f. Chir. **1921**, Nr. 11. — *Schlössmann H.* u. *Röhrig E.*, Nachuntersuchungen nach Magensenkungsoperationen. Beitr. z. kl. Chir. CXXXVI, H. 1. — *Schneider E.*, Warum versagen die Gastroptoseoperationen? A. f. kl. Chir. **1926**, CXXXIX, H. 4. — *Trütschler W.*, In welcher Lebensperiode entwickelt sich die Enteroptose? Diss. Halle **1922**. — *Tschernorutzki M.*, Die Enteroptose als konstitutionelles Leiden (Russisch). Ref. Zorg. f. Chir. XXI, S. 62. — *Vieton A.*, The anatomical basis for the study of splanchnoptosis. Surg. gyn. a. obstetr. XLIII, Nr. 3. Ref. Zorg. f. Chir. XXXVII, S. 33. — *Walton A. J.*, An adress on visceroptosis. Lancet B. 213, Nr. 1. Ref. Zorg. f. Chir. XXXIX, S. 630.

# Physiologie und Pathologie der Zirbel
## (Epiphysis cerebri).

Von Prof. **W. Berblinger,** Jena.

Mit 31 Abbildungen im Text und einer farbigen Tafel.

Inhaltsübersicht:

Seite
I. Einleitung . . . . . 245
II. Topographische und mikroskopische Anatomie der Zirbel . . . . . 247
III. Physiologie der Zirbel . . . . . 253
*a)* Wirkungen der Zirbelstoffe . . . . . 253
*b)* Zirbelentfernung bei Tieren . . . . . 258
*c)* Beziehungen der Zirbel zum Subcommissuralorgan . . . . . 265
*d)* Beziehungen der Zirbel zu innersekretorischen Drüsen. . . . . 268
IV. Pathologie der Zirbel . . . . . 273
*a)* Pathologische Anatomie und Histologie (Gewächse S. 279) . . . . . 273 ff.
*b)* Topographie der Zirbelgewächse . . . . . 293
*c)* Klinische Erscheinungen bei Zirbelgeschwülsten . . . . . 296
*d)* Frühreife (Pubertas praecox oder Makrogenitosomia praecox), Zeichen, Begriff, Formen derselben . . . . . 299
V. Organotherapeutische Versuche . . . . . 306
VI. Genese der pineal-cerebralen Makrogenitosomia praecox wie der genitalen Hypertrophie bei Erwachsenen . . . . . 307
VII. Rückblick . . . . . 310

### I. Einleitung.

Die Aufforderung des Herausgebers, eine zusammenfassende Abhandlung über die Physiologie und Pathologie der Zirbel (Epiphysis cerebri) zu schreiben, ist insofern für mich reizvoll, als es sich hierbei um ein noch weniger bearbeitetes, mir bekanntes Forschungsgebiet handelt, dessen Schrifttum der einzelne zu übersehen auch noch in der Lage ist. Bei dem unsicheren Stande unseres Wissens wird es freilich schwierig aus der Vielheit der Anschauungen das kurz und klar herauszuheben, was schon heute für die Heilkunde als bedeutsam gelten kann, zugleich die Wege zu zeigen, welche die Forschung zu gehen hat, bisher gegangen ist.

Es heißt vor allem Stellung zu nehmen zu der Frage, ob die Zirbel als Organ mit innerer Sekretion angesehen werden darf, ob man mit Recht von einer Zirbeldrüse spricht oder ob in der Epiphysis cerebri lediglich ein Teil des Gehirns erblickt werden soll, dessen besondere funktionelle Bedeutung zu klären bleibt.

Eine eindeutige Antwort auf diese Frage kann heute noch nicht erteilt werden, und es ist daher erforderlich, die verschiedenen Ansichten einander gegenüberzustellen, wobei ich vor allem die Ergebnisse umfassender Arbeiten über die Zirbel berücksichtige und mit meinen seit vielen Jahren gesammelten Erfahrungen und Untersuchungen auf diesem Gebiete vergleiche.

Zur Klärung der Frage, welche physiologische Aufgabe die Epiphysis cerebri hat, sind selbstverständlich die verschiedensten Forschungsrichtungen heranzuziehen und wegweisend. Neben den Erfahrungen der Klinik kommen die Ergebnisse des Tierversuches, die Untersuchungen über die chemische Natur und über die Wirkung der in der Zirbel vorhandenen Substanzen ebenso in Betracht wie die Feststellungen über die normale und pathologische Histologie der Zirbel, die Beobachtungen von Zirbelveränderungen bei Sektionen und die Kenntnisse der vergleichenden Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Soweit es sich um morphologische Feststellungen handelt, um abgeänderte Strukturen der Zirbel, gewinnen diese erst an Wert, wenn es gelingt, sie zu Störungen der Tätigkeit des Organs in Beziehung zu bringen. Diese Beziehungen aufzudecken, gestaltet sich so schwierig, weil unsere Kenntnis von der physiologischen Funktion der Epiphyse eine sehr geringe ist, weil auch umfassende Untersuchungen über das Verhalten der Zirbel bei allgemeinen Ernährungsstörungen, bei Infektionen, Intoxikationen in ausreichender Zahl nicht vorliegen, weil wir nicht anzugeben vermögen, ob sich dabei regelmäßig Strukturveränderungen des Organs finden, ebenso wie wir nicht wissen, in welcher Weise die Zirbel an Krankheiten des Gehirns regelmäßig mitbeteiligt ist.

Genauer untersucht ist das Verhalten der Zirbel bei anatomischen Veränderungen endokriner Drüsen mit gestörter Tätigkeit derselben, weil korrelative Veränderungen an der Zirbel erwartet worden sind, in der Annahme, daß auch sie zu den endokrinen Drüsen gehört.

In meiner Darstellung soll besonders hervorgehoben werden, welche klinischen Erscheinungen bei pathologisch-anatomischen Veränderungen der Epiphyse bekannt sind, inwieweit jene als Folge einer Schädigung des Organs gelten dürfen, endlich wie die Pathologie hier die Physiologie zu ergänzen vermag. Es ist deshalb nötig, auf die Ergebnisse der Physiologie genauer einzugehen, es kann aber auch die normale Struktur der Zirbel nicht unberücksichtigt bleiben, weil sich ohne ihre Kenntnis die pathologische Morphologie des Organs kaum genügend verstehen und würdigen läßt.

Indessen soll dieser Aufsatz nicht den Charakter einer handbuchmäßigen Bearbeitung tragen, sondern, wie eingangs gesagt, den Stand unseres Wissens in Form einer Zusammenfassung der Ergebnisse wiedergeben unter besonderer Betonung meiner eigenen Anschauung. Es erübrigt sich, das gesamte Schrifttum anzuführen, genügt vielmehr, die wichtigsten Arbeiten und solche aus den letzten Jahren zu nennen, die ich jeweils den einzelnen Abschnitten beifüge. Die nichtgenannten Mitteilungen sind in meiner im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie 1926 gegebenen Darstellung berücksichtigt worden und ich verweise auf die dortigen Angaben.

**Literatur:** *Berblinger,* Die Glandula pinealis (Corpus pineale). Handb. d. spez. path. Anat. u. Hist. VIII. Berlin **1926**. — *Biedl,* Innere Sekretion. 3. Aufl. Berlin-Wien **1916**.

## II. Topographische und mikroskopische Anatomie der Zirbel.

Die Zirbel, ein etwa kirschkerngroßes, graurötliches Gebilde, liegt über und zwischen den vorderen Vierhügeln am hinteren Ende des dritten Hirnventrikels. Nach vorne oben gehen von der Zirbel die Zirbelstiele ab, welche die Commissura habenularum bilden, nach unten vorne schließt sich die Commissura posterior an (Tafel III, Fig. 1). Über der Zirbel liegt die Tela chorioidea, welche aus einem vom Balkenwulst wie vom Cerebellum her kommenden Piablatt besteht und über der Zirbel den Recessus suprarenalis bildet (Fig. 22), die Unterfläche der Tela chorioidea begrenzt Epithel; in der Tela verlaufen die sich zur Vena magna Galeni vereinigenden Venae cerebri internae, außerdem findet sich hier ein die Zirbel umgebender Plexus (Tafel III, Fig. 2).

Fig. 22.

Topographische Anatomie der Zirbel. Lamina tectoria (Tela chorioidea) des 3. Ventrikels mit den zur Vena magna Galeni strömenden Venen. Darunter durchscheinend die Sehhügel. 5700. Jena. S. 731/28.

Nach *H. W. Reich* liegt die Zirbel beim Erwachsenen genau im goldenen Schnitt der durch den vorderen und hinteren Hemisphärenpol (äußerlich Glabella und Lambda) bestimmten Strecke. Dabei müssen die Hemisphären in der Ebene der Zirbel horizontal abgetragen werden, was ungefähr der Ebene des bei Sektionen üblichen Sägeschnittes durch das Schädeldach entspricht. Diese Lage kann durch sagittale Röntgenbilder des Schädels bestätigt werden. *Reich* hat ein besonderes Kraniometer zur Gehirn- und Schädelmessung angegeben, wobei als röntgenologisch deutlich erkennbarer Fixpunkt für die Messung die Sella turcica gewählt wird. Wegen des besonderen Werts dieser Art der Gehirn- und Schädelmessung muß ich auf *Reichs* Arbeiten verweisen.

Will man sich die Lage der Zirbel im Gehirn bei Sektionen anschaulich machen, so empfiehlt es sich nach meinen eigenen Erfahrungen, nach Anlegung des Sägeschnittes durch die Schädelkalotte in der Ebene des Sägeschnitts das Gehirn horizontal in situ zu durchschneiden; freilich muß dann der Sägeschnitt etwas über den Punkten Glabella und Lambda gelegen sein und die Anwendung des bekannten *W. Müller*schen Kopfhalters ist vorteilhaft. Aber auch an dem im ganzen herausgenommenen Gehirn läßt sich mit der üblichen *Virchow*schen Sektionsmethode oder nach Durchtrennung des Splenium corporis callosi die

Zirbel gut sichtbar machen, nur muß bei der Herausnahme des Gehirns ein Ziehen an der Dura vermieden werden. Bei ungeschickter Entnahme des Gehirns wird die Zirbel aus ihrem Bett herausgerissen und bleibt mit einem Teil der Pia-Arachnoidea an der Einmündungsstelle der Vena magna Galeni in den Sinus rectus an der Dura zurück. Es ist ratsam, stets auch an dieser Stelle nachzusehen, ob hier nicht die Zirbel haftengeblieben ist.

Die Lage der Zirbel variiert kaum, wohl aber die Gestalt, die bald mehr kegelförmig, bald eiförmig oder rundlich ist. Unterschiede in der Form der Zirbel beim Manne und beim Weibe gibt es nicht, auch die Kugelform des Organs ist nicht, wie *Aschner* sagt, charakteristisch für die Schwangerschaft. Meine Meinung teilen *Jaffé* wie *Brandenburg*; dieser hat seine Untersuchungen nicht nur auf menschliche Epiphysen beschränkt, sondern auch auf tierische ausgedehnt. Auch mit dem höheren Alter tritt weder eine regelmäßige noch deutlich erkennbare Verkleinerung des Organs ein. Bei weiblichen Hunden soll nach den freilich nur wenigen Beobachtungen *Ishikapwas* die Zirbel stets etwas kleiner sein als bei männlichen.

Mit der Feststellung des Zirbelgewichts beim Menschen haben sich *Uemura* (1916) wie ich (1920) beschäftigt; diese Mitteilungen konnten sich auf kein umfangreiches Material stützen. Im Anschluß an die regelmäßigen Messungen und Wägungen, die ich an allen Verstorbenen vornehmen lasse, habe ich stets auch das Zirbelgewicht festgestellt, u. zw. bei allen Individuen vom 15. Lebensjahr ab. In 1288 Fällen — nämlich 752 Männer und 536 Frauen — finde ich für das männliche Geschlecht ein durchschnittliches Epiphysengewicht von 0·154 *g*, für das weibliche Geschlecht von 0·159 *g*. Früher hatte ich 0·156 und 0·157 *g* angegeben, die entsprechenden Zahlen *Uemuras* sind 0·161 und 0·151 *g*, das Durchschnittsgewicht für beide Geschlechter liegt bei 0·1565 *g*, doch sind die Beziehungen zum Körpergewicht wie zum Hirngewicht wichtiger. Schaltet man durch Umrechnung auf eine gleiche Zahl von Fällen in den einzelnen Jahrzehnten den Fehler aus, der durch eine zu kleine Zahl in einer Gruppe herbeigeführt sein kann, so findet man beim Manne ein Ansteigen des durchschnittlichen Zirbelgewichts bis zum 6. Dezennium, bei der Frau eine Gewichtssenkung im 5. Dezennium, der aber ein neuer Anstieg im 6. Dezennium folgt. Zum Hirngewicht bestehen keine bestimmten Beziehungen. So kann bei fallendem Hirngewicht das Zirbelgewicht noch ansteigen, und dem durchschnittlich geringerem Hirngewicht der Frau entsprechen nicht etwa durchschnittlich niedrigere Zirbelgewichte, vielmehr kann sicher behauptet werden, daß bei der Frau das absolute wie das relative Zirbelgewicht, d. h. in seiner Beziehung zum Hirngewicht, größer ist als beim Manne. Bei diesen Berechnungen wurden alle Fälle ausgeschaltet, bei denen das Zirbelgewicht über 0·3 *g* lag, eine pathologische Veränderung des Organs zu vermuten war. Das Verhältnis des 100fachen Zirbelgewichtes zum Hirngewicht ist gleich 0·01, das Verhältnis des Zirbelgewichtes zum Hypophysengewicht bei Männern ungefähr 1 : 3, bei Frauen 1 : 4.

Wozu diese Wägungen? Um zu zeigen, daß keineswegs mit der senilen Atrophie des Gehirns auch eine in Gewichtsabnahme sich offenbarende Atrophie der Zirbel sich einstellt, daß also die Epiphyse, obwohl ein Teil des Gehirns,

Fig. 1.

Topographische Anatomie der Zirbel zwischen Balken und Vierhügelplatte. Am Übergang dieser zur Zirbel (grau) die Commissura posterior, von der Zirbel zum Dach des 3. Ventrikels ziehend die Zirbelstiele. Zwischen Kleinhirn und Balkenende die Vena magna Galeni. Mediansagittalschnitt. 54jähriger Mann. S 376/28 Jena.

Fig. 2.

Topographische Anatomie der Zirbel an der hinteren Commissur. Balken und Fornix zurückgeschlagen, auf diesen die gefäßreiche Tela chorioidea mit dem Plexus chorioideus. Vor der Zirbel die dritte Hirnkammer. 38jähriger Mann. S 1/29, Jena.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

von dessen Verhalten im Senium abweicht, ferner um zu zeigen, daß bei beiden Geschlechtern das Zirbelgewicht im 7., 8. und 9. Jahrzehnt überhaupt nicht oder nur so unerheblich abnimmt, daß darauf sich nicht die irrtümliche, von mir schon 1920 widerlegte Annahme stützen kann, nach welcher die Zirbel mit Einsetzen der Pubertät einer fortschreitenden Involution anheimfallen soll. Aber auch die mikroskopische Untersuchung kann uns davon überzeugen, daß ein nennenswerter Parenchymschwund im höheren Alter nicht eintritt. Morphologisch läßt sich stets noch so viel Parenchym nachweisen, daß durch dieses die Funktion gewährleistet werden könnte, welcher Art auch die Funktion sein mag (Fig. 23). Ich hebe dies gegenüber *O. Marburg* hervor, welcher die Menge funktionierenden Gewebes im Alter für durchschnittlich recht gering erklärt.

Fig. 23.

Zirbel einer 91jährigen Frau mit gut erhaltenem Parenchym.
5217. Jena. 65fache Vergrößerung.

Schwieriger gestaltet sich eine kurze zusammenfassende Schilderung des geweblichen Aufbaus der menschlichen Zirbeldrüse. Die Zirbel ist ihrer Anlage nach rein epithelialen Ursprungs und die das Parenchym bildenden Zellen sind sämtlich Abkömmlinge des Neuroektoderms. Im Parenchym sind d r e i Arten von Zellen unterscheidbar, nämlich Gliazellen (*Hortega*), Randgeflechtszellen mit Randgeflechtsfasern (*Walter*) und Zellen nervöser Art mit Fortsätzen, die mitten im Parenchym liegen (*Achúcarro* u. *Sacristan*), endlich Zellen, welche keine Fortsätze haben (*Krabbe, Josephy, Berblinger*), sie hat *Krabbe* als Pinealzellen oder Drüsenzellen bezeichnet. Während Ganglienzellen in der Zirbel des Menschen nicht vorkommen, hat *Josephy* im Bindegewebe der Zirbel Zellen gefunden, die er als dem sympathischen Nervensystem zugehörig erachtet. Jüngst berichtet *Kolmer* über ein regelmäßiges Vorkommen von unipolaren Ganglienzellen in der Zirbel von Affen.

Bis zum 6. und 7. Fötalmonat besteht die Zirbel nur aus einer Zellart, zu dieser Zeit sondern sich die Zellen nach *Krabbe* in Pinealzellen, Gliazellen und Nervenzellen.

Diese Metamorphose der indifferenten Zellen ist bis zum 1. Lebensjahr beendet, dabei wandeln sich die meisten der dunkelkernigen Pinealzellen in hellkernige um, was man besser mit *O. Marburg* als Reifungsvorgang bezeichnet. Über die Struktur der Zirbel im Säuglings- und Kinderalter liegen neue Untersuchungen *Medunas* vor. Dieser hat die Metamorphose verfolgt unter Anwendung der Metallimprägnation der Zellen und hat feststellen können, daß sich im 3. und 4. Lebensmonat von dem Grundzellentypus Gliazellen ablösen, welche im Centrum der Zirbel dem plasmatischen, in der Peripherie dem faserbildenden Typus angehören. Etwa zu derselben Zeit entwickeln sich die primitiven Pinealzellen weiter zu Elementen, in denen Gliosomen nachweisbar werden. Diese Zellen haben Fortsätze, an den Fortsätzen bilden sich Endkolben aus, wenn sie ein Gefäß oder einen perivasculären Lymphraum erreicht haben. *Meduna* unterscheidet die eigentlichen Gliazellen und die specifischen Pinealzellen, welche aber den Gliazellen näherstehen als den Nervenzellen. Es wird dabei nicht klar, als was wir die Pinealzellen auffassen sollen, wie anderseits auch der Name „Nervenzellen", wenn damit die Gliazellen ausgeschieden sind und die Ganglienzellen nicht in Frage kommen, nur die Zurechnung zu Elementen des sympathischen Nervensystems übrigläßt. Von *Meduna* wird die Zirbel ausdrücklich als ein nichtnervöses Gebilde bezeichnet. Die Pinealzellen hält *Orlandi* wieder für Nervenzellen, weil ihre Fortsatzentwicklung mit derjenigen der Neuroblasten übereinstimmt, weil die Pinealzellen dort verschwinden, wo die Gliazellen sich vermehren, sich mit der *Schultze*schen Silberimprägnationsmethode nicht darstellen lassen, wohl aber die Pinealzellen, ferner bestätigt *Orlandi* auch, daß vom 5. Lebensmonat an in der Zirbel die alveoläre Anordnung des Parenchyms bemerkbar wird, von da an immer deutlicher hervortritt. Die sog. Pinealzellen weisen meist große, helle Kerne auf, seltener kleine chromatinreiche Formen des fötalen Typus.

Fig. 24.

Plasmatische Parenchymzellen der Zirbel mit anliegenden Endkolben. 9jähriges Kind. (Nach *F. K. Walter.*)
*RG* Randgeflechte, *PS* Piaseptum, *P* Drüsenläppchen, *G* Gefäß.

Die Parenchymzellen haben nach *Pastori* wie alle Zirbelzellen protoplasmatische Zellfortsätze, *Walter* stellt die Existenz fortsatzloser Zellen nicht ganz in Abrede, hält sie aber für genetisch und funktionell gleichwertig mit den von ihm beschriebenen Randgeflechtszellen, welche *Marburg* wieder für protoplasmatische Glia erklärt (Fig. 24). Charakteristisch für die Pinealzellen sind eigenartige Einschlüsse im Kern, und zwar einmal Kernkugeln, dann aber auch Körner, welche zum Teil in den Kernkugeln vorkommen (*Krabbe*), zum Teil im Kern frei liegen, auch im Plasma angetroffen werden (*Krabbe, v. Volkmann, Pastori*). Die Kernkugeln lassen sich leicht färberisch darstellen, ich empfehle besonders Carbolmethylgrünpyronin (nach Alkoholfixierung), wobei sich die Kugeln intensiv rot (Pyronin) färben, in der gleichen Farbe auch die erwähnten Körner darstellen lassen.

Die Kerneinschlüsse haben mit den Kernkörperchen nichts zu tun (*Josephy*), sie kommen hauptsächlich in den Pinealzellen vor, dann in den Randgeflechtszellen, gelegenlich auch im Ependymepithel des Recessus pinealis (*Krabbe*). In der Zirbel jüngerer Kinder findet man meist keine Kerneinschlüsse, mit dem 8. Lebensjahr beginnt der Übertritt der Kernkugelbestandteile in das Plasma, er ist am stärksten im 14. Lebensjahr, die Zahl der Kerneinschlüsse nimmt im allgemeinen mit dem Lebensalter zu (*v. Volkmann, Berblinger*). Die Entleerung des Kernkugelinhaltes in das Plasma — von *Krabbe* Kernexkretion genannt —

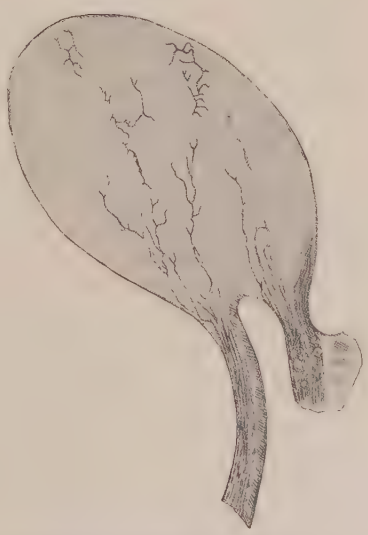
verläuft unter eigenartiger Formveränderung des Kerns, ist ein karyofugaler Vorgang (*v. Volkmann*) und keine degenerative Erscheinung am Kern und seinen Bestandteilen. Weiter gelang es *v. Volkmann*, im Plasma der Pinealzellen „typische Sekretgranula" darzustellen, welche unabhängig von den Kerneinschlüssen bei beiden Geschlechtern vorkommen, in den Gliazellen fehlen.

Ob die genannte Kernexcretion einen sekretorischen Prozeß bedeutet, ist unentschieden, der Übertritt von Kernbestandteilen in das Plasma spricht einigermaßen für einen Absonderungsprozeß. Die Bedeutung der Kerneinschlüsse liegt einstweilen darin, daß ihr Nachweis die Zellen als solche der Zirbel kennzeichnet, daß so Hyperplasien der Zirbel und Gewächse als aus Pinealzellen bestehend erkannt werden können (vgl. Fig. 45). Nach *Marburg* wären die Kerneinschlüsse lediglich Ausdruck eines Involutionsvorganges, aber nach anderen Feststellungen kommen sie unabhängig von Rückbildungsvorgängen in der Zirbel vor (*Berblinger, v. Volkmann*) und finden sich auch in der Zirbel gesunder Säugetiere (*Pastori*). Auf eine drüsenähnliche Tätigkeit der Zirbel deuten entschiedener die durch *v. Volkmann* nachgewiesenen Sekretgranula in den Pinealzellen hin. Von der Pia dringen Bindegewebssepten in die Epiphyse ein, in ihnen verlaufen die Gefäße, welche sich um die Läppchen in Capillarnetze aufteilen. Auf die Zunahme des Bindegewebes im höheren Alter, auf den feineren Bau der Läppchen (pseudoalveolärer Bau nach *Krabbe*) braucht hier nicht eingegangen zu werden, ebenso nicht auf die Pigmente (Melanin, Lipofuchsin). Die Pinealzellen führen kein eisenhaltiges Pigment, wegen der Lipoide in den Zellen des Organs verweise ich auf die Mitteilung von *Quast*.

## Nerven der Zirbel.

Für die Klärung der Zirbelfunktion ist der Nachweis von Nerven und nervösen Verbindungen des Organs mit den angrenzenden Hirnbezirken von Bedeutung. Beim Menschen verlaufen von der Commissura habenularum und Commissura posterior markhaltige Nervenfasern zur Zirbel (*Marburg*), die im Organ marklos werden, bestimmte Anordnung um die Läppchen zeigen. Vom Plexus chorioideus ziehen sympathische Fasern zur Zirbel (*Cajal*), die *Pastori* entnommene Abbildung läßt deutlich den oberen und unteren Zug der Fibrae pineales erkennen (Fig. 25). Mit diesen Angaben stimmen neue Feststellungen von *Pines* gut überein, welcher von der Commissura interhabenularis und von der Commissura posterior und den Zirbelstielen kommende Fibrae pineales superiores, mediae und inferiores, außerdem sympathische Fasern unterscheidet, welche mit den Gefäßen der Tela chorioidea in die Zirbel gelangen und als Gefäßnerven und Fasern des obersten Halsganglions angesehen werden.

Fig. 25.



Schema der Nervenfaserverteilung in der menschlichen Epiphyse. (Nach *Pastori*.)

Sehr regelmäßig sind Kalkablagerungen in der Zirbel, die ich erwähne, weil bei ausgedehnter Konkrementbildung der Kalk in der Zirbel röntgenologisch als dichter Schatten sichtbar wird und im Röntgenbild die Lage der Zirbel zeigen kann. Die Kalkkonkremente (Acervulus) sind im Kindesalter nicht häufig, können aber auch später bisweilen ganz fehlen. Trotz reichlicher Acervulusbildung findet man auch im hohen Alter stets noch durchaus normales Zirbelparenchym. Wenn *Bronner* in den ersten 2 Dezennien nie einen Schatten in der Zirbelgegend röntgenologisch nachweisen konnte, so stimmt dies im allgemeinen mit den anatomischen Befunden überein, dagegen ist die Angabe *Cignolinis* kaum verständlich, nach welcher fast alle Fälle mit abnormen Schatten der Epiphysengegend ausgesprochenen Hypogenitalismus zeigten.

Fasse ich nochmals zusammen, so gibt es in der Zirbel, abgesehen vom Bindegewebe, den Gefäßen und Nerven, verschiedene Formen von Gliazellen, die Randgeflechtszellen, die manche der Glia zugehörig erklären, andere für besondere Nervenzellen halten. Auch die Pinealzellen werden vielfach als solche angesehen, weil bei Gliawucherung die Pinealzellen untergehen, umgekehrt bei einer Hypertrophie der Pinealzellen keine Gliavermehrung angetroffen wird. Unentschieden ist es, ob die Randgeflechtszellen den Pinealzellen gleichwertig sind. Für das Vorhandensein auch fortsatzloser Pinealzellen möchte ich mich doch mit *Marburg, Krabbe* und *Josephy* aussprechen. Diese Pinealzellen bilden das eigentliche Zirbelparenchym, auch die Randgeflechtszellen mögen hierzu gerechnet werden, zumal sie ja aus fortsatzlosen Zellen hervorgehen (*Walter*). In den Pinealzellen sind Sekretgranula und die Kernkugeln nachgewiesen, eine gewisse Stütze für die Vermutung einer Drüsenfunktion ist also gegeben.

Der Anlage nach ein epitheliales Organ, bleiben die epithelialen Anteile und der zum Nervengewebe weiter differenzierte Anteil miteinander verbunden, ein Verhalten, welchem auch die Innervation der Zirbel entspricht (*Pines*). In der Zirbel liegt ein besonderes Gewebe vor, wie es sonst im Körper nicht vorkommt, nämlich ein epitheliales secernierendes, untermischt mit sympathischen Nervengeflechten (*Pastori*).

Das Zirbelgewicht ist unabhängig vom Körpergewicht, steht auch in keiner gesetzmäßigen Relation zum Hirngewicht, nimmt im Senium nur unerheblich ab. Damit stimmt überein, daß bis ins hohe Lebensalter hinein stets Parenchym erhalten bleibt. Es gibt keine physiologische Involution der Zirbel, die mit der Pubertät beginnt und von da ab bis zum Erlöschen der Organfunktion fortschreitet. Es ist also nicht begründet, wenn *L. R. Müller* meint, die Geschlechtsreife setze erst mit der beginnenden physiologischen „Atrophie“ der Zirbel ein, die es nicht gibt; unbewiesen ist auch die Meinung, daß erst mit der Pubertät die Zirbelfunktion beginnt (*Zandrèn*).

**Literatur:** *Brandenburg,* Morphologische Beiträge zur Frage der endokrinen Funktion der Epiphyse. Endokrinologie **1929**, IV. — *Bronner,* Die Verkalkung des Corpus pineale im Röntgenbild. F. d. Röntg. **1926**, XXXV. — *Cignolini,* Le concrezioni della pineale ed i loro rapporti cogli stato ipo genitali (Die Kalkablagerungen in der Epiphyse und ihre Beziehungen zum Hypogenitalismus). Istit. di clin. med. gen. Univ. Genova. Endocrinol. e patol costituz. **1927**, II, H. 4. — *Ishikapawa,* Vergleichende Untersuchungen der Zirbeldrüse bei männlichen

und weiblichen Tieren. Arb. a. d. Neur. Inst. Wien **1927**, XXIX. — *Kolmer*, Ganglienzellen als konstanter Bestandteil der Zirbel von Affen. Zt. f. d. ges. Neur. **1929**, 121. — *v. Meduna L.*, Die Entwicklung der Zirbeldrüse im Säuglingsalter. Zt. f. d. ges. Anat. **1925**, 1. Abt. — *Müller*, Über die krankhaften Störungen der Lebenstriebe. M. med. Woch. **1928**, 35, 36. — *Orlandi*, Sulla struttura della pineale nella prima infanzia. Revista Süd-Americana de Endocrinologia Buenos Aires **1928**. — *Pastori*, Sull anatomia della epiphysis cerebri. Contributi del Laboratorio de psicologia e Biologia Seria prima Milano **1924**; Über die Nervenfasern und Nervenzellen in der Epiphysis cerebri. Zt. f. d. ges. Neur. u. Psych. **1928**, CXVII. — *Pines*, Über die Innervation der Epiphyse. Zt. f. d. ges. Neur. u. Psych. **1927**, III. — *Quast*, Zur Histophysiologie der Zirbeldrüse des Menschen. Kl. Woch. **1928**, 24. — *Reich*, Über die anatomische Lage der Zirbeldrüse nebst einer Bemerkung zu ihrer Funktion. Zt. f. d. ges. Neur. u. Psych. **1926**, 104. — *v. Volkmann*, Drüsengranula in der Hirnepiphyse. Verh. d. anat. Ges. **1928**; Histologische Untersuchungen zur Frage der Sekretionsfunktion der Zirbel. Zt. f. d. ges. Neur. **1923**, LXXXIV.

## III. Physiologie der Zirbel.

### a) Chemie der in der Zirbel enthaltenen Stoffe, Wirkungen der Zirbelextrakte.

Von den Inkreten sind bisher nur dasjenige des Nebennierenmarks, das Adrenalin, eines der Inkrete der Schilddrüse, das Thyroxin, ihrer chemischen Konstitution nach bekannt. Während aber verschiedene Stoffe aus der Hypophyse isoliert werden konnten mit inkretartiger Wirkung, mit specifischen Wirkungen z. B. auf die Muskulatur des Uterus, auf Diurese, Blutdruck, auf die Melanophoren der Froschhaut, schließlich auf das Wachstum, sind unsere Kenntnisse über einen inkretartigen Charakter der in der Zirbel enthaltenen Stoffe völlig ungenügend.

*Guggenheim* erwähnt in seiner Chemie der Inkrete die Zirbel überhaupt nicht, über die chemische Natur der aus der Zirbel isolierbaren Stoffe machen weder *Aschner* noch *Laquer* Angaben, diese vermißt man auch in dem Lehrbuch der Inkretologie und Inkretotherapie; ich kann nur anführen, daß nach *Fenger* im Benzinauszug aus getrockneten Zirbeln Phosphorsäure und Stickstoff enthalten ist. Untersuchungen mit Hilfe der Spektralanalyse, in der wissenschaftlichen Abteilung der Firma Carl Zeiss (Jena) ausgeführt, ließen in der Zirbel Calcium, Phosphor, Magnesium, Natrium, Wismuth und Kupfer nachweisen[1].

Angaben über die chemische Natur der in den Zirbelextrakten vorhandenen wirksamen Stoffe können also nicht gemacht werden, aber auch über die Wirkungen der Zirbelextrakte lauten die Ansichten sehr verschieden.

Die Zirbelextrakte sollen nach *v. Cyon* in kleineren Mengen die Nervi accelerantes des Herzens erregen, in größeren Mengen auch die Nervi vagi, den Blutdruck selbst jedoch nicht beeinflussen, die Wirkung wird glycerophosphorsaurem Natrium und Calcium zugeschrieben. Mit Recht wendet aber *Aschner* ein, daß es sich in den Versuchen *v. Cyons* lediglich um Wirkungen handelt, wie sie den verschiedensten Organpreßsäften zukommen, nicht um solche specifischer Zirbelstoffe. *Howell* konnte nach intravenöser Injektion von Zirbelextrakt keine regelmäßig einsetzende Blutdrucksenkung feststellen, und es ist nicht unwahrscheinlich, daß es sich auch hier um die Wirkung von Cholin handelt, welches in wechselnder Menge in den Organauszügen enthalten ist. Sicher cholinfrei waren die aus der Zirbel ausgewachsener Schafe hergestellten Extrakte, mit denen *Dixon* und *Halliburton* vorübergehend eine nicht erhebliche Blutdrucksenkung bei der Katze erzeugten. Stärker wird die Blutdrucksenkung, wenn große Mengen eines wässerigen Auszugs Hunden, Schafen oder

[1] Ich verdanke diese Feststellungen Herrn Dr. *Löwe*, Physiker bei der Firma Carl Zeiss.

Kaninchen in die Venen eingespritzt werden (*Jordan, Eyster*), dabei erweitern sich die Darmgefäße sehr erheblich und beim Kaninchen sieht man gesteigerte Diurese und Glykosurie. Da nun aber in diesen Versuchen sehr konzentrierte Extrakte verwendet sind, dürfte die Wirkung der in ihnen enthaltenen Stoffe keine große sein, ob junge Tiere (*Kidd*) auf die Injektionen stärker antworten, ist, soviel ich sehe, nicht besonders untersucht worden. Konstanten Einfluß auf den Blutdruck erzielte auch *Berkeley* nicht, als er die Nucleoproteide enthaltenden Auszüge von Zirbeln junger Tiere Hunden intravenös injizierte.

Bestimmtere Angaben können *Ott* und *Scott* machen, nämlich zunächst Blutdrucksenkung, dann dauernden Blutdruckanstieg bei Katzen nach intravenöser Einverleibung von Zirbelextrakten. Beziehungen zum Vasomotorensystem, besonders zu dem der Hautgefäße und damit eine Rolle der Zirbel für die Wärmeregulation vermutet *O. Marburg,* weil die Zirbel bei Tieren mit stark verhornten Integument gering entwickelt ist.

Über Vasomotorenbeeinflussung liegen nur wenige Beobachtungen vor. Außer der schon erwähnten Erweiterung der Darmgefäße soll eine solche auch an den Geschlechtsorganen des Katers auftreten (*Ott* und *Scott*). Von *L. Fränkel* wurde eine solche der Kopfgefäße gesehen, dabei wurde nach der *Hürthle*schen Methode der Blutdruck im centralen und peripheren Ende der durchgeschnittenen Halsschlagader gemessen. Aus einer Abnahme des peripheren Blutdruckes im Verhältnis zum centralen konnte auf eine Erweiterung der Kopfgefäße geschlossen werden. Diese Wirkung hatte ein wässeriger Zirbelextrakt (Epiglandol, *Hoffmann, La Roche*), welcher weder koagulables Eiweiß noch Peptone oder Albumosen enthält. Mit diesem erreichten *W. Lindemann* und *Aschner* am durchströmten Kaninchenohr eine nur ganz geringe gefäßverengernde Wirkung. Auch eine Verstärkung der Zusammenziehungen des Katzenherzens ist behauptet worden. Abgesehen von der meines Erachtens nicht bestreitbaren Erweiterung der Kopfgefäße scheinen den Zirbelextrakten, die nach modernen Forderungen gewonnen sind, nachhaltige Wirkungen auf die Kreislauforgane nicht eigen zu sein, eine Feststellung, welche insofen von Bedeutung ist, als sie die therapeutische Anwendung der Extrakte aus anderen, später angeführten Gründen jedenfalls gestattet.

Die Milz der in Äthernarkose befindlichen Katze verliert an Volumen nach intravenöser Injektion von Pinealextrakt (*Ott* und *Scott*), doch könnte hierbei auch die Narkosewirkung schon als solche eine Rolle spielen. Die Niere dagegen nimmt an Volumen zu, ihre Gefäße erweitern sich und die Diurese steigt an (*Jordan* und *Eyster*). Der Diabetes insipidus des Menschen, bei dem Hypophysenhinterlappenextrakt die Diurese erheblich herabdrückt, wird durch Glandula Epiphysis 20% (Präparat *Freund* und *Redlich*) nicht mehr beeinflußt als durch Extrakte anderer endokriner Drüsen (*H. Bab*), man kennt also keine diuretische Wirkung der Zirbelstoffe beim Menschen, was auch *Hofstätter* bestätigt.

An isolierten Darmstücken von Tieren fanden *Ott* und *Scott* geringe Steigerung der Contractionen, ebenso am überlebenden, in *Ringer*-Lösung befindlichen Kaninchenuterus trächtiger Tiere, dagegen erwähnt *Hofstätter* Versuche, von *Frankl-Hochwart* gemeinsam mit *Fröhlich* angestellt, aus denen sich keine wehenerregende Wirkung des Epiglandols ergab. Über einen Einfluß der Pinealisextrakte auf die Atmung läßt sich bis jetzt nichts aussagen. Wird Pinealisextrakt unmittelbar in die Seitenventrikel eingespritzt, so wurde neben allgemein depressorischen Wirkungen Schlafsucht beobachtet (*Batelli* und *Stern*).

Bei milchenden Ziegen steigert Pinealisextrakt die Milchabsonderung, u. zw. bei intravenöser Injektion um ein Vielfaches der physiologisch gebildeten, täglichen Milchmenge (*Ott* und *Scott*). Bei laktierenden Frauen stellte auch *Hofstätter* eine freilich nur kurz anhaltende Steigerung der Milchsekretion fest, eine Wirkung, die hinter anderen galaktogogen Mitteln doch erheblich zurückbleibt. Mit *Mackenzie* bin ich der Meinung, daß es sich bei diesem Einfluß auf die Milchbildung nicht um eine specifische Wirkung der Pinealisextrakte handeln kann, wissen wir doch, daß Preßsäften der verschiedensten Organe eine milchtreibende Wirkung eigen ist.

Wenig erforscht ist der Einfluß der Zirbelextrakte auf den Stoffwechsel. *Dresel* konnte feststellen, daß Epiglandol auf die Adrenalinglykämie ohne Einfluß ist, im Gegensatz zum Pituitrin. Immerhin dürfte sich eine Steigerung des Stoffwechsels aus den Versuchen ergeben, aus denen ein Einfluß der Zirbelextrakte auf das Wachstum hervorgeht. Eine erhebliche Gewichtszunahme sahen *Dana* und *Berkeley* bei jungen Katzen, Meerschweinchen und Ratten,

welche mit Zirbeldrüsen von Kälbern gefüttert worden waren, aber auch nach intraperitonealer Injektion von Zirbelextrakten; außerdem waren die so behandelten Tiere in der Körpergröße unvorbehandelten Tieren voraus, und bei Kindern fand *Berkeley* (zit. nach *Hofstätter,* S. 31) nach Verabreichung von getrockneten, mit Milchzucker vermengten Epiphysen junger Stiere erhöhte Stickstoffausscheidung, auch eine raschere Entwicklung bei körperlich wie geistig zurückgebliebenen Kindern.

Sehr ausgedehnte Fütterungsversuche an Hühnern, Meerschweinchen und Hunden hat *Mac Cord* angestellt, wobei er sowohl die Zirbeldrüse junger Kälber

Fig. 26.

Gewichtszunahme junger Hühner (links) nach Verfütterung von Kälberzirbel, Kontrolltier rechts. (Nach *Mac Cord.*)

wie die alter Rinder mit Milchzucker zu Tabletten verarbeitete. Die Kontrolltiere erhielten lediglich Milchzucker. Das Ergebnis dieser Versuche ist, daß 2 Wochen alte Meerschweinchen, welche täglich 0·0011 *mg* Zirbeldrüse (Kälber) erhalten hatten, in 10 Wochen um 100% an Gewicht zugenommen hatten, die Vergleichs-

Fig. 27.

Gewichtszunahme von Meerschweinchen nach Verfütterung von Kälberzirbel (jeweils rechts im Bilde), Vergleichstiere links im Bilde. (Nach *Mac Cord.*)

tiere dagegen nur um 77%. Die Epiphysen alter Rinder hatten auf junge Meerschweinchen nicht diese Wirkung und die Verfütterung von Kälberepiphysen an ausgewachsene Meerschweinchen ließ diese im Körpergewicht zurückbleiben. Noch mehr förderte die subcutane Einspritzung von Extrakten aus Kälberzirbeln das Wachstum junger Meerschweinchen, u. zw. stärker bei männlichen Tieren als bei weiblichen Tieren (Fig. 26, 27). Kurz zusammengefaßt: Junge, besonders männliche Tiere erfahren durch Verfütterung von Zirbeln oder von Extrakten aus solchen eine

erhebliche Gewichtszunahme, aber nur, wenn die Epiphysen von jungen Tieren stammen. Es handelt sich hier lediglich um eine Wachstumsbeschleunigung, nicht um einen Riesenwuchs. Alte Tiere büßen nach Verfütterung von Kälberepiphysen eher an Gewicht ein.

In meinem Institut habe ich bisher an 60 Ratten, welche für die einzelnen Versuche aus denselben Würfen stammten, bei Beginn der Versuche einander annähernd gleich im Gewicht und nicht geschlechtsreif waren, den Einfluß alkoholischer wie wässeriger Auszüge aus Rinder- wie Schweinezirbeln bei subcutanen Injektionen wie bei Verfütterung verfolgen lassen. Die mikroskopischen Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen, über die Ergebnisse kann erst dann abschließend berichtet werden. Einen das Körpergewicht steigenden Einfluß konnten wir bisher nicht finden, eher ein Zurückbleiben im Körpergewicht feststellen, dabei wurden die einzelnen Versuche von 1 Woche bis über 6 Wochen ausgedehnt, die Auszüge in verschiedenen Mengen geprüft und außer den Kontrolltieren auch solche verglichen, welche mit Leberextrakten vorbehandelt waren.

*Sisson* und *Finney* geben an, daß junge Ratten, mit den Zirbeln junger Kälber mehrere Wochen lang gefüttert, eher im Wachstum zurückbleiben, also ein gerade entgegengesetztes Verhalten, während *Groebbel* und *Kuhn* an Froschlarven durch getrocknete Zirbelsubstanz wieder eine Wachstumswirkung sahen. Ähnlich ruft die Einpflanzung von frischen Rinderzirbeln in die Schwanzwurzel von Krötenlarven bei diesen eine Wachstumsbeschleunigung hervor (*Hölldöbler* und *Schultze*), was durch Versuche von *Romeis* nicht bestätigt wird.

Wenn von *Mac Cord* auch eine Zunahme der Fruchtbarkeit bei mit Zirbelstoffen gefütterten Tieren behauptet wird, so kann sich dies auch aus dem mit der allgemeinen Wachstumsbeschleunigung früher erfolgenden Eintritt der Geschlechtsreife erklären.

Eine Beziehung zum Fettstoffwechsel wird von *O. Marbung* vermutet, welcher die auffällige Entwicklung gerade des subcutanen Fettgewebes mit einer gesteigerten Tätigkeit der Epiphyse in Zusammenhang bringt (Hyperpinealismus), in ähnlichem Sinne hat sich *Löwenthal* ausgesprochen. Diese Anschauungen sind wesentlich von Beobachtungen an Menschen mit Zirbelgeschwülsten hergeleitet. Es darf aber nicht übersehen werden, daß dabei die vegetativen Centren am Boden des Zwischenhirns in Mitleidenschaft gezogen sein können, deren Schädigung zu cerebraler Fettsucht führt, und ich habe an anderer Stelle wiederholt darauf hingewiesen, daß bei Hirngeschwülsten mit intrakranieller Drucksteigerung im Hinblick auf den schweren Allgemeinzustand der Panniculus adiposus häufig sehr gut entwickelt angetroffen wird, was sich auch im Körpergewicht äußert. Ich führe einige Zahlen an, um meine Meinung zu begründen (s. S. 257).

In diesen Fällen entspricht das Körpergewicht bei schwerkranken, vielfach einer eingreifenden Operation unterzogenen Individuen der Körperlänge und bei der Sektion war jedesmal ein relativ guter Ernährungszustand aufgefallen.

Ob es wirklich eine epiphysäre Fettsucht gibt, ist recht fraglich, die vieldeutigen, nicht einmal zahlreichen Beobachtungen von Adipositas bei Zirbel-

| | Alter und Geschlecht | Körperlänge in Zentimetern | Körpergewicht in Kilogrammen | Hirngewicht in Grammen |
|---|---|---|---|---|
| 1. Gehirngliom | 59 männlich | 174·8 | 83·5 | 1550 |
| 2. Hypophysenadenom | 59 „ | 166 | 84 | 1240 |
| 3. Cholesteatom der Hirnbasis | 59 „ | 170 | 67 | — |
| 4. Gehirngliom | 43 weiblich | 159 | 64 | 1530 |
| 5. „ | 51 männlich | 163 | 70 | 1530 |
| 6. „ | 45 „ | 175 | 72 | 1620 |
| 7. „ | 56 „ | 177 | 69 | 1560 |
| 8. „ Stirnhirn | 39 „ | 169 | 77 | 1600 |
| 9. „ | 35 „ | 164 | 62 | 1550 |
| 10. „ | 53 „ | 173 | 70 | 1700 |

geschwülsten haben nicht die Beweiskraft des Tierversuchs. Aus dem *Marburg*schen Institut hat *Demel* über die Folgen der Zirbelentfernung an jungen Widdern berichtet und als eine der Folgen dieses Eingriffs bei diesen Tieren eine Gewichtsabnahme festgestellt, welche durch Epiglandol aufgehoben werden konnte. Obwohl die Mitteilungen über die Wirkungen der Zirbelextrakte nicht sehr zahlreiche sind, widersprechen sich die Befunde so sehr, daß es einstweilen nicht möglich ist, eine für die Zirbel specifische Wirkung anzugeben. Bei den Fütterungsversuchen scheinen specifische Wirkungen nicht auszuschließen zu sein, ich wiederhole, daß diese an männlichen Tieren stärker hervortreten, und zwar so, daß Stoffe aus der Zirbel junger Tiere bei jungen Tieren eine Gewichtszunahme, bei alten Tieren geringe Gewichtsabnahme herbeiführen, daß in der Epiphyse alter Tiere derart wirksame Substanzen offenbar nicht enthalten sind. Artspecifisch sind diese nicht, was in Übereinstimmung mit dem Verhalten bekannter Inkrete auf einen Inkretcharakter der Zirbelstoffe hinweisen könnte.

**Literatur:** *Aschner,* Physiologie der Zirbeldrüse. Handbuch der inneren Sekretion. II, Lief. 1. Kabitzsch, Leipzig. — *Bab,* Die Hypophyse als Regulator der Diurese und des specifischen Gewichts des Harns. M. med. Woch. **1916**, 48, 49, 50. — *Batelli* et *Stern,* Effets produits par les extraits de la glande pinéale etc., injectés dans les ventricules latéraux. Cpt. r. de biol. **1922**, 86. — *Bayer* u. *van den Velden,* Lehrbuch der Inkretologie und Inkretotherapie. Leipzig **1927**. — *Berkeley,* Comments on the function and clinical uses of the pineal gland. Med. Rew. New York **1920**, 98. — *Mac Cord* and *Pratt,* The pineal gland in relation to the somatic sexual and mental development. J. of Am. med. ass. June **1914**. — *Dresel,* Über den Einfluß von Extrakten der Drüsen mit innerer Sekretion auf den Blutzucker. Zt. f. exp. Path. **1914**, 3. — *Fränkel,* Wirkung von Extrakten endokriner Drüsen auf die Kopfgefäße. Zt. f. exp. Path. **1914**, 17. — *Groebbel* u. *Kühn,* Der Einfluß der Zirbeldrüsen- und Hodensubstanz auf Wachstum und Entwicklung von Froschlarven. Zt. f. Biol. **1923**, 78. — *Guggenheim,* Chemie der Inkrete. Handbuch der inneren Sekretion. II, Lief. 1. Kabitzsch, Leipzig. — *Hofstätter.* Ergebnisse und Aussichten der experimentellen Zirbelforschung. Jahrb. f. Psych. **1916**, 37; Über organotherapeutische Versuche mit Epiglandol. Med. Kl. **1914**, 38. — *Hölldobler* u. *Schultze,* Weitere Untersuchungen über die Wirkung inkretorischer Drüsensubstanzen auf die Morphologie. IV. Die Zirbeldrüse. A. f. Entwicklungsmechanik **1926**, CVII. — *Kidd,* The pineal body. A review. Med. chron. Manchester. **1912**, 57. — *Laquer,* Hormone und innere Sekretion. Wissensch. Forschungsberichte. Dresden-Leipzig **1928**.

Ich schließe an diese Ausführungen die Ergebnisse der Zirbelexstirpation bei Tieren an. Diese sind aber so verschieden, daß es angezeigt ist, den Versuchsausfall für die verwendeten Tiergattungen getrennt zu besprechen.

### b) Exstirpation der Zirbel bei Tieren.

#### 1. Operation an Amphibien.

An 70 jungen Froschlarven haben *E. R. Hoskins* und *Margaret Hoskins* die Zirbel entfernt, die Larven entwickelten sich ohne Störung weiter, allerdings hatte sich die Zirbel oft auch wieder teilweise oder ganz neugebildet. *Adler* brannte bei 350 Froschlarven die Zirbel mit dem Thermokauter aus, nur 100 der Tiere überlebten mehr als 4 Tage diesen Eingriff, 30 davon blieben noch 8 Tage am Leben und nur 9 starben erst nach einigen Wochen, dabei entwickelten sie sich unregelmäßig, ohne aber vorzeitig geschlechtliche Reifung zu zeigen. *Sklower* leugnet jeden Einfluß der Zirbel auf Wachstum und Entwicklung; das Hauptpigment zirbelloser Froschlarven verändert sich nicht (*Atwell*).

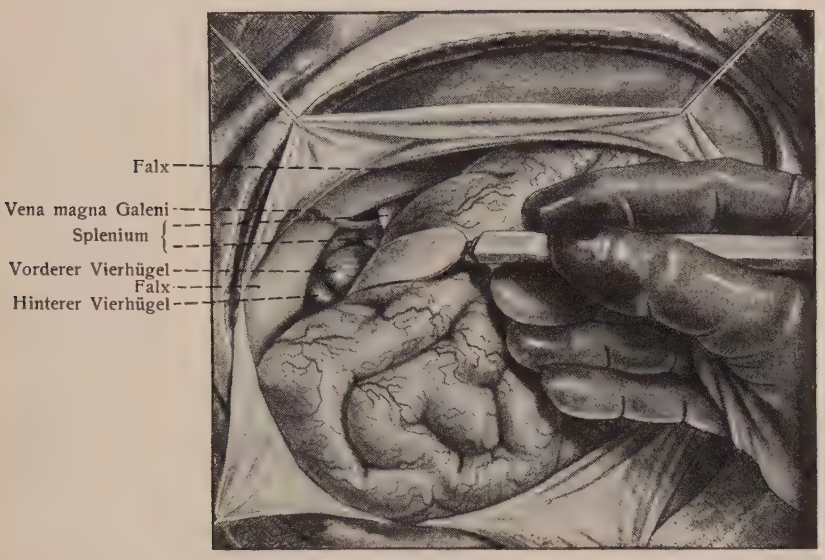
#### 2. Operation an Vögeln.

Bei Hähnen und Hühnern haben *Foà, Cristea, Zoia, Urechia* und *Grigoriu, Clemente, Izawa* die Zirbel entfernt, nachdem *Foà* zuerst gezeigt hatte, daß dieser Eingriff bei Vögeln technisch durchführbar ist, auch bei Säugetieren gelingt. Nach Rasieren der Kopfhaut und Desinfektion derselben wird in der Mittellinie des Kopfes ein bis auf das Periost gehender Hautschnitt angelegt. Nach seitlichem Abziehen der Haut durch eingesetzte Haken wird mit dem Periost derjenige Bezirk der Scheitelbeine entfernt, welcher an der Kreuzung des Längs- und Querblutleiters gelegen ist. Bei der Ratte und Maus kann schon durch das Herausheben des Knochens und durch das Anspannen der Dura die Zirbel aus ihrem Lager herausgezogen werden. Sie ist bei diesen Tieren so klein, daß sie mit bloßem Auge nicht sicher erkannt werden kann, es muß also stets eine mikroskopische Untersuchung nachfolgen. Dann wird über dem Knochendefekt die Kopfhaut durch Naht vereinigt. Blutungen aus dem nichtligierten Sinus longitudinalis sind nicht häufig. Jedenfalls konnte Dr. *Lehmann* in meinem Institut auf die angegebene Weise bei mehreren Tieren die Zirbel vollständig entfernen. Bei Vögeln und Säugetieren empfehlen andere die Unterbindung des Längsblutleiters an dessen Kreuzung mit dem Sinus transversus, dann erst erfolgt die Spaltung der Dura und durch vorsichtiges Auseinanderziehen der Hemisphären, speziell der Hinterhauptslappen, kann man die Zirbel in der Tiefe auf den Vierhügeln wahrnehmen und Eingriffen zugänglich machen.

Mehr als die wegen der schweren Schädigung des angrenzenden Hirngewebes bedenkliche thermokaustische Zerstörung der Zirbel empfehle ich, mit der Pinzette Tela chorioidea und Zirbel zu fassen und herauszuziehen. Blutungen aus den Gefäßen, gerade aus hier verlaufenden großen Venen können sehr bedenklich werden und sind schwer zu stillen. So hat man stets mit ziemlichen Operationsverlusten zu rechnen. Die Wege zur operativen Freilegung der Zirbel und der Zirbelgewächse beim Menschen sind in einem späteren Abschnitt (S. 296) erwähnt. Bei Maus, Ratte, Kaninchen, aber auch beim Hund ist die Zirbel sehr klein und daher oft nicht leicht im Operationsfeld zu erkennen, besonders nicht, wenn mit der Freilegung der Zirbelgegend stärkere Blutungen verbunden sind. Es hat deshalb *Aschner* empfohlen, die Exstirpationsversuche an Ziegen, Schafen oder jungen Rindern vorzunehmen. Hinsichtlich der Technik der experimentellen Untersuchungen an der Zirbel (Exstirpation) verweise ich auf *Aschners* gleichnamigen Aufsatz im Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden (Abt. V, 3. Bd., H. 2, 1924) und auf *Kolmer*, der ebenda die Methoden der experimentellen Ausschaltung der Zirbel abgehandelt hat. Dem Vorschlag

*Aschners* folgend, hat *Demel* an jungen Widdern operiert. Die Beschreibung seiner Operationsmethode und der verwendeten Instrumente hier anzuführen, überschritte das Ziel meiner Darstellung, wohl aber bringe ich eine bei *Demel* entnommene Abbildung (Fig. 28), um dem Leser die Schwierigkeiten der

Fig. 28.




Operative Freilegung der Zirbel beim Widder. (Nach *Demel.*)

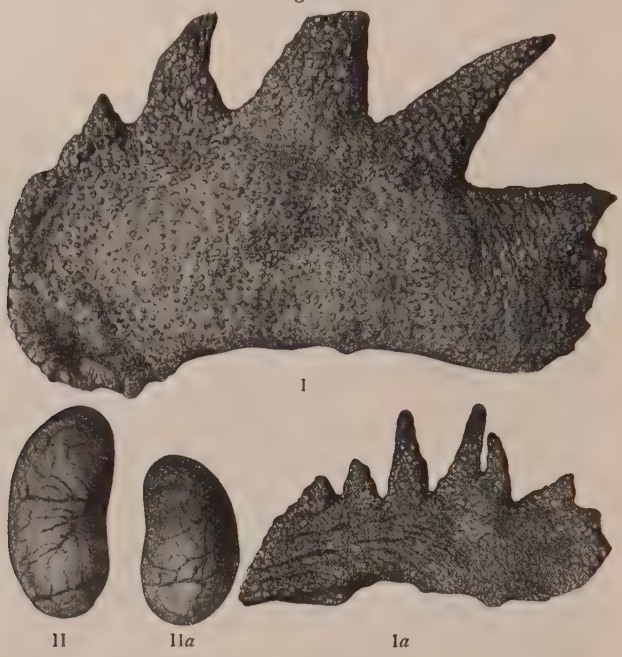
Operation zu zeigen, welche sich auch in der Bewertung der Versuche ergeben und die immer noch gering zu nennende Zahl gelungener Exstirpationen verstehen lassen.

Von 30 jungen Hähnen konnte *Cristea* 12 bis zu 7 Monaten am Leben erhalten, diese zirbellosen Tiere waren sehr träge, zeigten eine Hodenatrophie und ein Zurückbleiben der Entfaltung von Kamm und Sporen, Erscheinungen, welche *Cristea* von dem Apinealismus herleitet, während *Urechia* und *Grigoriu* nach Entfernung der Zirbel zunächst eine langsamere Entwicklung feststellten, dann aber eine raschere Entwicklung als bei den Vergleichstieren sahen, schließlich keinerlei Unterschied im Grade der Spermiogenese fanden, *Badertscher* überhaupt keine Unterschiede bemerkte.

Die von *Foà* stammenden Abbildungen zeigen den Vorsprung in der Entwicklung der Hoden und der akzidentellen (sekundären) Sexuszeichen, welchen zirbellose Hähne vor gesunden Vergleichstieren haben, und da *Foà* an den Vergleichstieren das gleiche Operationstrauma setzt, nur ohne Beseitigung der Zirbel, so sind seine Ergebnisse sehr wichtig für die Frage nach der Zirbelfunktion (Fig. 29). Wiederholungen dieser Versuche durch *Zoia, Clemente, Izawa* bringen eine volle Bestätigung der Mitteilungen *Foàs.* Auf die umfangreichen Arbeiten *Izawas* will ich deshalb noch eingehen, denn er gibt an, daß sowohl bei männlichen wie weiblichen Hühnern die Pinealektomie zur überstürzten somatischen und sexuellen Entwicklung führt. Im Hoden ist Spermiogenese vorhanden, die Ovarien

enthalten viele große Follikel. Die Unterschiede treten in den von *Izawa* angegebenen Zahlen sehr deutlich hervor:

Fig. 29.




Kamm und Hoden eines Hahns nach Exstirpation der Zirbel (vergr.) Kontrolltier unten und rechts im Bilde. Versuch von *Foà*. (Nach *Trautmann*).

| | Alter in Tagen | Körpergewicht in Grammen | Hodengewicht in Grammen |
|---|---|---|---|
| Zirbelloser Hahn . . . . . | 210 | 1220 | 14·30 |
| Gleichaltriges Kontrolltier . . . . . | 210 | 1200 | 1·49 |
| Zirbelloser Hahn . . . . . | 251 | 1950 | 18·00 |
| Gleichaltriges Kontrolltier . . . . . | 251 | 1600 | 7·00 |

Zirbellose Hennen beginnen früher Eier zu legen als gesunde Vergleichstiere. Diese Ergebnisse sind an 105 Hühnchen gewonnen, 80 von ihnen wurde die Epiphysis cerebri entfernt, 25 dienten als Vergleichstiere.

Für die Vögel darf also behauptet werden, daß die Zirbelentfernung als solche zu einer beschleunigten körperlichen wie geschlechtlichen Entwicklung führen kann, daß diese Folgen mit einer gewissen Regelmäßigkeit sich einstellen, also mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit auf das Fehlen der Zirbel zu beziehen sind.

Genauere Einblicke in die Zusammenhänge geben die von *Yokoh* mitgeteilten Versuche. Zunächst bestätigen diese das rasche Wachstum von Hoden und Körper nach Zirbelentfernung, die Hodenvergrößerung geht der Körpergewichtszunahme voraus. Werden Zirbel und Hoden entfernt, dann wird ein beschleunigtes Körperwachstum vermißt, an der Hypophyse kommt es zur Hypertrophie des Vorder-

lappens wie des Mittellappens unter Vermehrung der eosinophilen bei Verringerung der basophilen Zellen. Aus diesen Feststellungen kann entnommen werden, daß der wachstumsregelnde Einfluß der Zirbel über die Keimdrüsen vor sich geht, und *Yokoh* selbst läßt das Körperwachstum durch Hypophyse und Keimdrüsen bedingt sein, in diese Wachstumsvorgänge würde die Zirbel regulierend eingreifen.

### 3. Operationen an Säugetieren.

Bei Ratten, denen am 20. Lebenstage die Zirbel exstirpiert wurde, bei etwa 10% Mortalität, blieb die teilweise Entfernung der Zirbel ohne Wirkung. Wurde das Organ restlos entfernt, so nahm die Körperlänge bei männlichen Tieren um 8·3%, bei weiblichen um 5·4%, das Körpergewicht bei Männchen um 24·2%, bei Weibchen um 17·7% zu. Hoden und Nebenhoden wie Tragsack und Ovarien waren bei den operierten, 85 Tage alten Tieren deutlich größer. Der operative Eingriff allein ohne Abtragung der Zirbel hatte keinen derartigen Einfluß. Besonders hinweisen möchte ich auf die Angabe, daß durch die Pinealektomie bei den weiblichen Tieren auch das Wachstum der Hypophyse gehemmt werden soll, während bei zirbellosen Hähnen die Hypophyse größer ist (*Urechia* u. *Grigoriu*). Die Befunde *Izawas* stimmen mit denen *Foàs* sowohl bei Hühnern wie bei Ratten überein, allerdings mit der Abweichung, daß *Foà* die vorzeitige körperlich-sexuelle Entwicklung nur bei männlichen zirbellosen Tieren (Hahn, Ratte) wahrnehmen konnte, bei Ratten einen rascheren Ausgleich der unterschiedlichen Entwicklung fand als bei Hühnern; *Izawas* Ergebnisse stehen aber zu denen, welche andere erzielten, in völligem Gegensatz.

Als einzige Veränderung nach der thermokaustischen Zirbelzerstörung fand *Hofmann* bei 3 Rattenböcken größere Samenblasen als bei nichtoperierten Tieren. *Kolmer* und *Löwy* haben bei etwa 50 *g* schweren, also jungen, durchschnittlich nicht geschlechtsreifen Ratten die Zirbel ausgebrannt, danach blieben die Tiere noch 6 bis 8, bis 12, bis 19 Wochen am Leben und sie wurden oft mit nichtoperierten Tieren aus dem gleichen Wurf verglichen. Das Ergebnis war ein ganz negatives, denn die zirbellosen Tiere zeigten weder Gewichtszunahme noch geschlechtliche Frühreife. Die genannten Untersucher haben aber die Abtragungsstelle und die Zirbel in Stufenserien untersucht und hatten völliges Fehlen der Epiphyse sichergestellt. Gegen *Foàs* Versuche wird gerade der Einwand erhoben, daß er eine ausreichende mikroskopische Untersuchung unterlassen habe und daß deshalb aus seinen Versuchen gar nicht auf eine Totalexstirpation der Zirbel geschlossen werden könne. Bei der Meerkatze stellten *Kolmer* und *Löwy* das Vorkommen von Nebenzirbeln fest und in einer Beobachtung auch beim Hunde.

Wenn ich hier nochmals an die Versuche *Lehmanns* erinnere, steht so viel fest, daß bei Ratten und Mäusen die Zirbelentfernung überhaupt ohne Folgen bleiben kann und offenbar oft bleibt, wie das *Akiyama* auch für junge Ratten angibt. Dabei concipieren, werfen und säugen epiphysenlose Ratten ebenso wie gesunde Tiere, was sich mit den Angaben von *Clemente* deckt, die insofern noch von besonderem Interesse sind, als auch die Foeten zirbelloser Tiere eine beschleunigte Entwicklung erfahren sollen und auch die Nachkommen zirbelloser

Elterntiere schon dann die überstürzte somatisch-sexuelle Reifung zeigen sollen, wenn das Vatertier allein pinealektomiert wurde, während die Paarung eines gesunden Männchens mit einem zirbellosen Weibchen ohne Einfluß auf die Nachkommenschaft bleiben soll. Diese Angaben bedürfen natürlich dringend eingehender Nachprüfung.

Ich übergehe hier die Exstirpationsversuche aus älterer Zeit (*Exner* u. *Boese*, *Sarteschi*), erwähne hiervon nur, daß *Sarteschi* bei Hunden wie Kaninchen nach Entfernung der Zirbel neben Fettsucht eine beschleunigte Entwicklung der Hoden festgestellt hat.

Neu und schwer deutbar sind Versuchsergebnisse, welche *Demel* durch die operative Abtragung der Zirbel bei 4 Wochen alten Widdern gewonnen hat. Von diesen Tieren überlebten nur vier den Eingriff, andere gingen bald nach der Operation an einer Nachblutung in den 3. Ventrikel zu grunde. Die zirbellosen Widder boten 5 Monate nach der Organentfernung ein Zurückbleiben in der Körpergröße und geringeres Körpergewicht dar. Das Schädelprofil der scheu und furchtsam gewordenen Tiere glich mehr dem der Schafe. Das Vließ der operierten Tiere wurde dünn, lanugoartig, die Haare wurden marklos, die viel langsamer wachsenden Hörner wurden von 2 Tieren abgeworfen (Fig. 30 und 31). Dagegen blieben die Hoden ebenso groß wie bei gesunden Widdern oder wurden sogar deutlich größer. Ein Jahr nach der Operation hatten alle zirbellosen Tiere größere Hoden als solche Widder, die nur trepaniert worden waren, ohne dabei die Zirbel zu entfernen. Schließlich holten die zirbellosen Tiere die gesunden Tiere auch in der Körpergröße ein, blieben jedoch deutlich im Körpergewicht zurück. Auffallend war an den zirbellosen Widdern das gering entwickelte Fettpolster, das mangelhafte Wachstum der Klauen und die dauernde Erhöhung der Körpertemperatur um etwa $1^0$ C. Auf die Hypophyse und die Nebennieren blieb die Zirbelentfernung ohne Folgen, ob

Fig. 30.

Kontrolltier, Widder mit vollständigen Hörnern und normalem Vließ. (Nach *Demel.*)

Fig. 31.

Zirbelloses Tier, Hörner abgeworfen, Vließ lanugoartig. (Nach *Demel.*)

der Kolloidreichtum in der Schilddrüse durch das Fehlen der Zirbel bedingt ist, muß als fraglich bezeichnet werden.

Daß wenigstens ein Teil der angeführten Erscheinungen auf den Apinealismus zurückzuführen ist, nimmt *Demel* deshalb an, weil eine 3 Monate lange Verfütterung von Epiglandol — *La Roche* — ein zirbelloses Tier auf das Körpergewicht des Kontrolltieres brachte, den Fettansatz steigerte, die Hornbildung begünstigte. *Demel* konnte nur an wenigen operierten Tieren seine Beobachtungen machen; diese geringe Zahl schränkt den Wert aller Folgerungen, die aus den Versuchen sich ergeben, erheblich ein. Aber das scheint festzustehen, daß der operative Eingriff als solcher nicht die genannten Störungen hervorruft, sondern daß diese wenigstens mit der Wegnahme der Zirbel in Zusammenhang stehen.

Von den wichtigsten Schlüssen, die *Demel* selbst gezogen hat, nenne ich den Einfluß der Zirbel auf die Wärmeregulation und auf das Haarwachstum, weiter, daß der Zirbelentfernung eine Hodenhypertrophie folgt, wie sie auch beim Menschen in Begleitung von Zirbelzerstörung festgestellt worden ist. *Demel* spricht von einer genitalen Hypertrophie, aber er hat nur eine Hypertrophie der Hoden gefunden, an den sekundären Geschlechtsmerkmalen (ich benutze den Ausdruck *Demels*) sogar eine Abschwächung festgestellt. Dies wird von *Demel* so erklärt, daß die Zirbel über die Keimdrüsen die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale fördern soll. Fehlt nun die Zirbel, so entfällt dieser fördernde Einfluß, der Apinealismus ruft jedoch die Hodenhypertrophie hervor. Wenn die sog. sekundären Geschlechtszeichen unabhängig vom Charakter der Keimdrüsen (Hoden oder Eierstock) auch in der Anlage schon vorhanden sind, so hat der Reifungsgrad der Keimdrüse doch wesentlichen Einfluß auf die Ausprägung der Geschlechtsmerkmale. Deshalb finde ich den Erklärungsversuch *Demels* gänzlich unbefriedigend, denn die eine Folge des Zirbelausfalls, die Hodenhypertrophie, wird zugegeben und ist vorhanden, nun aber soll diese ohne Bedeutung für die übrigen Geschlechtsmerkmale bleiben, lediglich weil der diese Merkmale fördernde Einfluß der Zirbel nicht mehr da ist. Und weshalb wird er als „fördernder" Einfluß angesprochen, doch nur, weil die Geschlechtszeichen weniger deutlich sind bei einem Tier, dem vor langer Zeit ein operativer Eingriff am Gehirn gemacht worden war, welches zweifellos Stoffwechselveränderung (Fettsucht) zeigt. Der Hoden der zirbellosen Tiere ist größer, in seiner Struktur einem normalen Hoden gleich. Warum sind nun die sekundären Geschlechtsmerkmale nicht so ausgeprägt wie sonst? *Demel* sagt, weil der fördernde Einfluß der Zirbel fehlt. Bei der pinealen Frühreife des Menschen sind die Keimdrüsen nicht stets hypertrophisch, aber die anderen Sexuszeichen oft vorzeitig entwickelt, obwohl hier vielfach eine erhebliche Einschränkung der Zirbeltätigkeit annehmbar wäre. Werden Zirbel und Hoden (Versuche an Vögeln) gleichzeitig entfernt, dann bleiben somatische wie sexuelle Entwicklung aus, weil eben auch die Keimdrüsen ausgeschaltet sind. Wie gesagt, hat *Demel* viel zu wenig Versuche gemacht, um für die Abschwächung der sekundären Geschlechtsmerkmale zu einer solchen Erklärung berechtigt zu sein, und es bleibt offen, ob jene vermeintliche Abschwächung überhaupt etwas mit dem Wegfall der Zirbeltätigkeit zu tun hat. Beim Säugetier bleibt die Zirbelentfernung vielfach

ohne Folgen, jedenfalls tritt weit seltener als bei den Vögeln nach Entfernung der Zirbel eine Beschleunigung der somatischen wie sexuellen Entwicklung ein; beim Widder scheint aber doch die Hodenhypertrophie eine Folge des Apinealismus zu sein.

Überblicken wir die genannten Mitteilungen über die Wirkung der Zirbelexstirpation bei den verschiedenen Tierarten, so begegnen wir bisher einander so widersprechenden Befunden, daß ein einheitliches Ergebnis überhaupt nicht angegeben werden kann. Am konstantesten scheint noch die überstürzte somatische wie sexuelle Entwicklung beim zirbellos gemachten Vogel in Erscheinung zu treten, während bei Amphibien und Säugetieren eben nur einiges darauf hinweist, daß zwischen den Keimdrüsen und der Epiphysis cerebri funktionelle Beziehungen bestehen dürften. Wir müssen offen bekennen, daß uns die Exstirpationsversuche bisher noch nicht genügend Aufschluß darüber gebracht haben, ob die Zirbel als innersekretorische Drüse gelten kann oder nicht. Im übrigen werde ich darauf später wiederholt zurückkommen müssen.

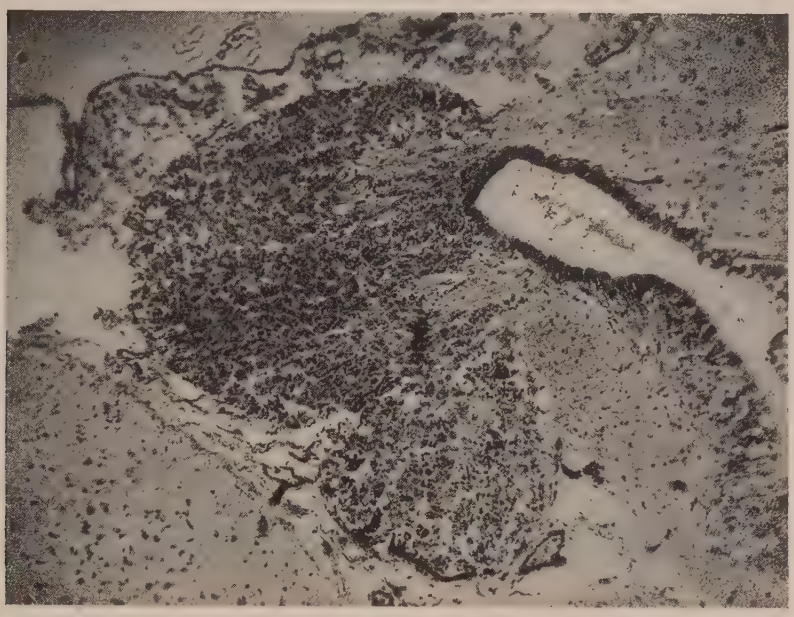
Bei den Exstirpationsversuchen möchte ich noch auf eine kurze Mitteilung von *Eragorai* hinweisen, deren Ergebnisse, falls sie von anderer Seite bestätigt werden, auf die physiologische Bedeutung der Zirbel sehr eindrucksvoll hinweisen können. Bei 12 Mäusen mit Spontangeschwülsten hat *Eragorai* die Zirbel entfernt und gleichzeitig die Hoden geschlechtsreifer Tiere eingepflanzt. Die Spontangeschwülste sollen sich bei 7 Mäusen zurückgebildet haben unter gleichzeitiger Verjüngung der Tiere, während die alleinige Überpflanzung der Hoden keinerlei Einfluß hatte, die Geschwülste sich aber auch zurückbildeten, wenn nur die Zirbel entfernt wurde. Aus diesen Versuchen, deren ausführliche Mitteilung abzuwarten ist, könnte entnommen werden, daß die Zirbel einen verzögernden Einfluß auf das Wachstum von Geschwulstgewebe hat.

**Literatur:** *Akiyama,* Studien über die Zirbeldrüse. Einfluß der Pinealektomie auf das Wachstum der Schilddrüse u. s. w. Fol. endocrin. japonica **1927**, 3. — *Atwell,* Further observations on the pigment changes following removal of the epithelial hypophysis and the pineal gland in the frogtadpole. Endocrinology **1921**, 2. — *Badertscher,* Results following the exstirpation of the pineal gland in newly hatsched chicks. Anat. Record. **1924**, 28. — *Demel,* Experimentelle Studie zur Funktion der Zirbeldrüse. I. Mitt. a. d. Gr. **1927**, XL; Experimentelle Studie zur Funktion der Zirbeldrüse. II. Arb. a. d. Neur. Inst. d, Wiener Univ. **1927**, 30; Klinisches und Experimentelles zur Funktion der Zirbeldrüse. Bruns' Beitr. z. kl. Chir. **1929**, CXLVII. — *Erogorai-Georgion,* Über die Natur und die Pathogenese der Krebstumoren. Kl. Woch. **1929**, 15. — *Hofmann,* Zur Frage der inneren Sekretion der Zirbeldrüse. Pflügers A. **1925**, CCIX. — *Hoskins C. R.* and *Hoskins Marg.,* Experiments with the thyreoid, hypophysis and pineal gland of rana silvatica. Anatomical records **1919**, 16. — *Izawa,* Further experiments on the removal of the pineal body in the chicken. Transact. Jap. Path. Soc. **1923**, 13; A contribution to the study of the pineal body. Americ. J. M. Sc. (Philadelphia) **1923**, 166; On some anatomical changes which follow removal of the pineal body from both sexes of the immature albino rat. Americ. Journ. of physiol. **1926**, LXXVII, Nr. 1. — *Kolmer,* Technik der experimentellen Untersuchungen über die Zirbeldrüse. Im Handb. d. biol. Arbeitsmethoden **1924**, Abt. V, T. 3. B., Lief. 129. — *Kolmer* u. *Löwy,* Beiträge zur Physiologie der Zirbeldrüse. A. f. d. ges. Phys. **1922**, CXCVI. — *Sarteschi,* La sindroma epifisaria macro-genitosomia precoce ostenuta sperimentalmente nei mammiferi. Patologica **1913**, 5. — *Yokoh,* Experimentelle Untersuchungen über die Doppelexstirpation der Epiphyse und der Keimdrüse. Zt. f. d. ges. exp. Med. **1927**, LV.

### c) Die Beziehungen der Zirbel zum Subcommissuralorgan und das Vorkommen von akzessorischen Zirbeln.

Die in diesem Abschnitt enthaltenen Ausführungen haben einmal Bedeutung für die Beurteilung der Folgen der Zirbelabtragung wie für die Frage nach den Zusammenhängen zwischen Zirbeltätigkeit und Bildung des Liquor cerebrospinalis. Die Vorgänge bei der Entwicklung der Zirbel des Menschen und der Säugetiere können hier nicht im einzelnen geschildert werden, es genügt die Angabe, daß die Anlage des Organs am Zwischenhirndach zwischen der Commissura habenularum und Commissura

Fig. 32.



Zirbel (in der Mitte des Bildes) eines 3 Monate alten Rüden, darüber die Tela chorioidea, rechts im Bilde der Recessus pinealis, links unten der vordere Vierhügel. Eigene Beobachtung. 85fach vergrößert.

posterior zu suchen ist, an einer Stelle, welche *Hochstetter* Zirbelplatte nennt. Diese Gegend ist zuvor stets genau mikroskopisch zu untersuchen, wenn für eine Säugetierart das vollständige Fehlen der Zirbel behauptet wird. Tatsächlich rudimentär gestaltet ist die Zirbel beim Faultier, Gürteltier, bei Walen, einigen Seekühen. Der Elefant, der Tapir, das Rhinozeros haben eine sehr kleine Zirbel, größer ist diese beim Schwein, Rind, Hirsch, Reh, Schaf, Kamel, Pferd; beim Hund, bei der Katze, Maus, Ratte, beim Meerschweinchen und Kaninchen übermittelgroß; die Affenzirbel ist mittelgroß. Während die Zirbel, wie gesagt, bei einigen Säugetieren fehlt oder doch nur sehr kümmerlich ausgebildet ist, haben alle Säugetiere unabhängig vom Ausbildungsgrade der Zirbel in der Gegend der hinteren Commissur einen besonderen Gewebskomplex, der als subcommissurales Organ bezeichnet wird. Es besteht aus einer Gruppe besonders gestalteter Ependymzellen. Beim Hund (Fig. 32) beginnt

das Subcommissuralorgan am Ende des Recessus pinealis, breitet sich über das Schaltstück und die hintere Commissur bis in den Anfangsteil des Aquaeductus aus (Fig. 33).

Beim Menschen habe ich eine solche Anordnung nicht gefunden, aber übereinstimmende Zellgruppen, nämlich zu eigenartigen Büscheln vereinigte, ein Syncytium darstellende, langcylindrische Epithelien, von denen Fortsätze wie bei dem Ependymepithelium in den Ventrikel hineinragen. Auf einem Frontalschnitt ragt das Syncytium zapfenförmig gegen den Ventrikel vor und wird gehirnwärts durch Zellhaufen begrenzt, die ich für Gliaelemente halte. *Marburg* fand

Fig. 33.

Subcommissuralorgan am Schaltstück vor der hinteren Commissur. 10 Monate alte Hündin. Oben Übergang vom Recessus pinealis in den Aquaeductus Sylvii. An dessen linken Seite oben im Bilde Anteile der Zirbel. Dann folgen an der linken Seite des Ganges mehrschichtige flimmernde Cylinderepithelien, welche nach unten im Schaltstück in das Subcommissuralorgan übergehen. Eigene Beobachtung. Mikrophotogramm, 165fach vergrößert.

ein Nervenfaserbündel, welches von der hinteren Commissur zu dem Subcommissuralorgan zieht, welches *Kolmer* für „einen intracentral gelegenen Sinnesapparat der Wirbeltiere“ hält. Die beschriebenen besonderen Zellgebilde könnten nach *Marburgs* Ansicht die Liquordruckschwankungen, welche den Zellen durch den *Reissner*schen Faden übermittelt werden, ausgleichen und regeln, während die seitlichen Teile des Subcommissuralorgans resorptive und sekretorische Funktion verrichten mögen. Beim Menschen wie beim Hunde dehnt sich das Zirbelparenchym oft bis in das Schaltstück hinein aus, so daß bei Abtragung der Zirbel Reste von Zirbelgewebe zurückbleiben dürften. An das Ependymepithel schließt sich unmittelbar das Zirbelgewebe an, so daß man einen Durchtritt von Stoffen aus der Zirbel durch das Ependymepithel in den Ventrikelinhalt wohl verstehen kann. Für eine Reihe von Tieren (Kalb, Pferd, Ziege, Hund) wird von *Pastori* das Vorkommen von Zirbelgewebe

am vorderen Ende des Subcommissuralorgans bestätigt. Beim Menschen sind im Bereich des Subcommissuralorgans typische Pinealzellen nicht zu finden, wenn auch in einzelnen Ependymepithelien Kerneinschlüsse vorkommen.

Auf das Subcommissuralorgan bin ich deshalb eingegangen, weil manche die Zirbel nicht für ein endokrines Organ halten, sondern die Zirbel wie das Subcommissuralorgan für die Regulierung der Liquorströmung wie des Liquordruckes in Anspruch nehmen. Ausreichende Beweise für diese Auffassung fehlen, ich führe im folgenden einige geäußerte Meinungen an, die lediglich Hypothesen bedeuten. So soll die Epiphyse ein perceptives Sinnesorgan für die Liquordruckregulation sein (*Krabbe*). Ausführlicher erörtert *Walter* die Beziehungen zwischen Zirbel und Liquordruck. Schwankungen desselben übertragen sich nach *Walter* auf die Zirbel. *Walter* vermutet, daß die von ihm nachgewiesenen sympathischen Fasern in den Randgeflechtszellen endigen und mit den Nervenfasern des Plexus und der Tela chorioidea zusammenhängen, über die Leitungsrichtung kann einstweilen nichts ausgesagt werden, aber eine Einwirkung auf den Plexus, eine dadurch bedingte Regelung der Bildung und Aufsaugung des Liquors ist immerhin vorstellbar. Die Blutcirculation im Gehirn könnte also auch von der Zirbel aus auf nervösem Wege geregelt werden. Eine der Stützen für die entwickelten Anschauungen sieht *Walter* in dem mehrfach gelungenen Nachweis einer Zirbelatrophie bei Kindern mit angeborenem Wasserkopf; eine innersekretorische Rolle der Epiphyse ist *Walter* unwahrscheinlich, mehr scheint ihm dafür zu sprechen, daß die Zirbel ein Regulator des „intrakraniellen und intracerebralen Gefäßsystems" sei. Eine ähnliche Auffassung vertreten *Kolmer* und *Löwy* (1922), sie wiesen markhaltige Fasern zwischen der Zirbel und der Vena magna Galeni nach und meinen, daß durch diese Nervi conarii die Vena magna Galeni in ihrer Weite und damit die Liquorsekretion beeinflußt wird. Eine Fülle von Nervengeflechten ist in der Tela chorioidea vorhanden. *Stöhr,* der die Herkunft dieser Nerven untersucht hat, weist auch darauf hin, daß die in der Gehirnsubstanz liegenden Blutgefäße keine eigenen Nerven besitzen.

Ob im Hinblick auf die genannten Ansichten und die vermuteten Beziehungen der Zirbel zum Liquor cerebrospinalis jede innersekretorische Bedeutung der Epiphyse aufgegeben werden muß, bleibt doch fraglich, und vorsichtiger drückt sich *Pastori* aus, wenn sie dem in der Zirbel enthaltenen epithelialen, secernierenden Gewebe und den sympathischen Nervengeflechten einen Anteil an einer den Liquordruck regulierenden Tätigkeit zuerkennen möchte, indem sie auch auf morphologische Ähnlichkeiten zwischen Zirbelgewebe und den Ependymzellen des subcommissuralen Organs hinweist, im übrigen ihre Anschauung selbst als Arbeitshypothese kennzeichnet. Ob die Zirbel als innersekretorisches Organ oder als nervöses Organ oder wegen ihrer Verbindung mit bestimmten vegetativen Centren im Bereich des Zwischenhirns zur Genitalsphäre und damit auch zur körperlichen und geschlechtlichen Frühreife — Pubertas praecox oder Makrogenitosomia praecox — Beziehungen hat, soll näher erst erörtert werden, wenn die Symptome bei unmittelbarer oder mittelbarer Schädigung der Epiphyse wie jener Centren Besprechung finden (vgl. S. 298).

Im Anschluß an die Darlegungen dieses Abschnittes, welcher sich mit dem Subcommissuralorgan und mit der Zirbel befaßt, will ich noch das Vorkommen

von akzessorischem Zirbelgewebe erwähnen. Soweit ich das Schrifttum kenne, gibt es besonders darauf gerichtete Untersuchungen nicht. Wenn man von der geschilderten Ausbreitung von Zirbelgewebe bis zum subcommissuralen Organ (*Berblinger*), wenn man von den genannten Befunden *Pastoris* absieht, so machen nur noch *Kolmer* und *Löwy* die Angabe, bei der Meerkatze und beim Hunde in der Pia-Arachnoidea über der Zirbel Epiphysengewebe wahrgenommen zu haben. Für die Beurteilung der Ergebnisse nach der Zirbelentfernung hat dieses Vorkomnmis Bedeutung, es ist im Hinblick auf die Vorgänge bei der embryonalen Entwicklung der Zirbel nicht schwer zu verstehen. Aber es handelt sich eben doch um kein häufiges Ereignis, welches keineswegs etwa dem Vorkommen von Hypophysenvorderlappengewebe am Rachendach vergleichbar ist. Man wird also jedenfalls sehr zurückhaltend sein müssen, wenn man nach Ausschaltung der Zirbel keinerlei Folgen beobachtet und nun das Ausbleiben von Erscheinungen mit der Funktion akzessorischen Zirbelgewebes erklären will.

**Literatur:** *Hochstetter,* Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns. II, 1. Entwicklung der Zirbeldrüse. Wien-Leipzig **1923**. — *Hofmann,* Zur Frage der inneren Sekretion der Zirbeldrüse. Pflügers A. **1925**, CCIX. — *Kolmer* u. *Löwy,* Beiträge zur Physiologie der Zirbeldrüse. A. f. d. ges. Phys. **1922**, CXCVI. — *Krabbe,* Histologische und embryologische Untersuchungen über die Zirbeldrüse des Menschen. Anat. Hefte **1916**, LIV; Contributions of the knowledge of the pineal gland in mammals. Biolog. Meddelser II. Kopenhagen **1920**. — *Marburg O.,* Neuere Studien über die Zirbeldrüse. Arb. a. d. Neur. Inst. d. Univ. Wien **1920**, XXIII. — *Pastori,* Contribution à l'étude de l'épiphysis cerebri. Arch. ital. de biologie **1927**, LXXVIII; Pineali accessorie e relazioni tra gli organi pineale e subcommissurale. Cervello **1927**, 1. — *Stöhr,* Beiträge zur mikroskopischen Anatomie des vegetativen Nervensystems. Fortschritte d. naturwiss. Forschung. Berlin **1929**. — *Walter,* Weitere Untersuchungen zur Pathologie und Physiologie der Zirbeldrüse. Zt. f. d. ges. Neur. u. Psych. **1923**, LXXXIII.

### d) Beziehungen der Zirbel zu innersekretorischen Drüsen.

Wenn es auch selbstverständlich ist, daß die Drüsen mit innerer Sekretion ebenso wie andere Organe untereinander in einem Abhängigkeitsverhältnis stehen, so tritt dieses bei den endokrinen Drüsen doch besonders deutlich und vielfach auch in struktureller Hinsicht hervor. Morphologische Veränderungen können z. B. in der Hypophyse nach Schilddrüsenexstirpation, nach Keimdrüsenentfernung beobachtet werden. Jene mögen zwar beim Menschen und bei den üblichen Versuchstieren gewisse Unterschiede zeigen, sie sind aber wesentlich abhängig von der Art der entfernten inkretorischen Drüse. Mein früherer Mitarbeiter *Lehmann* hat für die Hypophyse der Ratte gezeigt, daß entgegen einer durch *Poos* geäußerten Anschauung das Hypophysenbild nach Nebennierenausschaltung ein anderes ist als nach Kastration, daß dasjenige der Gravidität von beiden abweicht, und ich muß für den Menschen daran festhalten, daß der Hypophysenvorderlappen bei Nebennierenausfall, bei Kastration, bei Hypothyreose und Athyreose, wenn überhaupt Reaktionen auf diese Zustände auftreten, eine für diese charakteristische Zellveränderung zeigt; zwischen dem Hypophysenvorderlappen bei Hypothyreose und bei Schwangerschaft bestehen zwar weitgehende Ähnlichkeiten, aber der Grad der Reaktion ist doch auch hier ein unterschiedlicher. Aus diesen bestimmten Reaktionen kann auf besondere Be-

ziehungen unter den endokrinen Drüsen geschlossen werden, und die morphologischen Veränderungen verdienen als korrelative bezeichnet zu werden. Gelingt es nun auch für die Zirbel korrelative Veränderungen nachzuweisen, so wäre damit ein Hinweis auf die inkretorische Funktion des Organs gewonnen.

### Schilddrüsenausschaltung und Zirbel.

Bei jungen und alten Ziegen hat *Trautmann* die Schilddrüse total entfernt, nur bei den jungen thyreopriven Tieren sah er eine Gewichtsabnahme der Zirbel, Schwund des Parenchyms und Wucherung der Glia bei gleichzeitiger Hemmung der Metamorphose der Zirbelzellen. Bei erwachsenen Ziegen, deren Schilddrüse abgetragen wurde, treten Involutionsvorgänge am Zirbelgewebe auf, wie sie bei gesunden Tieren nicht vorkommen. Die Veränderungen bestehen in einer Zunahme der Glia, im Auftreten großkerniger chromatinarmer Zellen, vor allem im Bereich der Randgeflechte, im Bindegewebe kommt es zur Verkalkung, welche auch auf die Gefäßwand übergreift. Bei den jungen thyreopriven Tieren treten mehr die degenerativen, bei den erwachsenen thyreopriven Tieren mehr die involutiven Veränderungen hervor. In Arbeiten über die pathologische Anatomie der Athyreose und Hypothyreose wird das Strukturbild der Epiphyse meist nur kurz erwähnt, oft wurde dabei die Zirbel überhaupt nicht untersucht. *Schultz* konnte bei Athyreosis congenita nichts Besonderes an der Epiphyse finden, bei Hypoplasie der Schilddrüse beschreibt *Vryman* eine durch Gliose bedingte Vergrößerung der Zirbel. Unter den anatomischen Befunden bei Cachexia thyreopriva nennt *Wegelin* die Zirbel nicht, fand an ihr bei Athyreosis congenita keine Veränderungen. Ich selbst beobachtete in der Zirbel eines 2 Monate alten Kindes mit Schilddrüsenmangel den unreifen Typus des Organs, bei einer 19jährigen Virgo mit Hypothyreose und Zwergwuchs viele Erweichungscysten in der Epiphyse, vermißte in beiden Fällen wirklich degenerative Veränderungen an den Pinealzellen, die bei der Zwergwüchsigen weder Kerneinschlüsse noch Kernexcretion erkennen ließen. Jedenfalls sind die erhobenen Befunde nicht eindeutig genug, um sie als korrelative werten zu können.

Über Strukturveränderungen der Zirbel nach Entfernung der Epithelkörper kenne ich keine besonderen Untersuchungen.

Auf die Thymektomie, bei jungen Hunden, Ziegen und Ferkeln vorgenommen, scheint die Zirbel sehr rasch zu reagieren. Das Organ ist nach *Lindebergs* Feststellungen nach Entfernung der Thymus auffallend klein, die typischen hellkernigen Pinealzellen verschwinden, es treten vor allem an der Peripherie der Läppchen kleine Zellen auf, durch deren Masse die Zirbel einer Lymphdrüse, oberflächlich beurteilt, ähnlich wird. Die Beobachtungen *Lindebergs* sind von Bedeutung, weil die Reaktion auf den Eingriff sehr rasch und ganz regelmäßig eintritt, es folgert *Lindeberg* auch aus dieser geweblichen Reaktion, daß die Epiphyse eine inkretorische Drüse sei. Es sollten diese Angaben an einem recht großen Material nachgeprüft werden, denn der Befund an der Zirbel deutet auf eine ungenügende Zirbelreifung hin, und da die thymektomierten Tiere im Wachstum wie im Körpergewicht zurückbleiben, so wird dadurch die Deutung der Rolle der Zirbel für das Körperwachstum sehr schwierig. Von der Zirbel

wird vermutet, daß sie sowohl Wachstum wie Entwicklung hemmen soll, man würde also eher erwarten, daß die der Thymektomie folgende Wachstumsverzögerung bei einer Einschränkung der genannten Zirbeltätigkeit weniger hervortreten sollte. Dabei bleibt es natürlich eine Vermutung, daß die verkleinerte Zirbel quantitativ weniger oder qualitativ anderes leistet, und die Versuche *Lindebergs* haben einstweilen nur den Wert, daß sie für eine korrelative Veränderung an der Zirbel nach Thymusausschaltung sprechen.

Beim Pankreasdiabetes des Menschen kenne ich keine besonderen Veränderungen an der Zirbel, bei Katzen, deren Bauchspeicheldrüse stark verkleinert wurde, soll es nach den Versuchen von *Kraus* zu einer Atrophie kommen.

Der Ausfall der Nebennieren hat uns in Versuchen, die *J. Lehmann* an Ratten ausführte, keine eindeutigen Strukturabweichungen an der Zirbel wahrnehmen lassen und bei einem voll ausgeprägten Morbus Addison sah ich in der Zirbel das gewöhnliche histologische Bild mit deutlicher Kernexcretion ohne Zellentartung.

Über die Folgen der Hypophysenexstirpation für die Glandula pinealis können uns am besten die ausgedehnten Versuche *B. Aschners* unterrichten, welcher für sich in Anspruch nimmt, daß es nur ihm „einwandfrei gelungen" sei, bei Hunden verschiedenen Alters den Hypophysenvorderlappen oder den ganzen Hirnanhang zu entfernen (buccale Methode), die Tiere darnach „durch mehrere Wochen am Leben zu erhalten", und „hochgradige Wachstums- und Stoffwechselstörungen" zu erzielen. Dabei untersuchte *Aschner* den Zustand sämtlicher endokriner Drüsen, fand niemals Veränderungen an der Zirbel. Damit stimmt überein, daß ich bei der hypophysären Form der Dystrophia adiposo-genitalis des Menschen, die ich stets als Ausdruck der Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens angesprochen habe, nie besondere Befunde an der Zirbel erheben konnte.

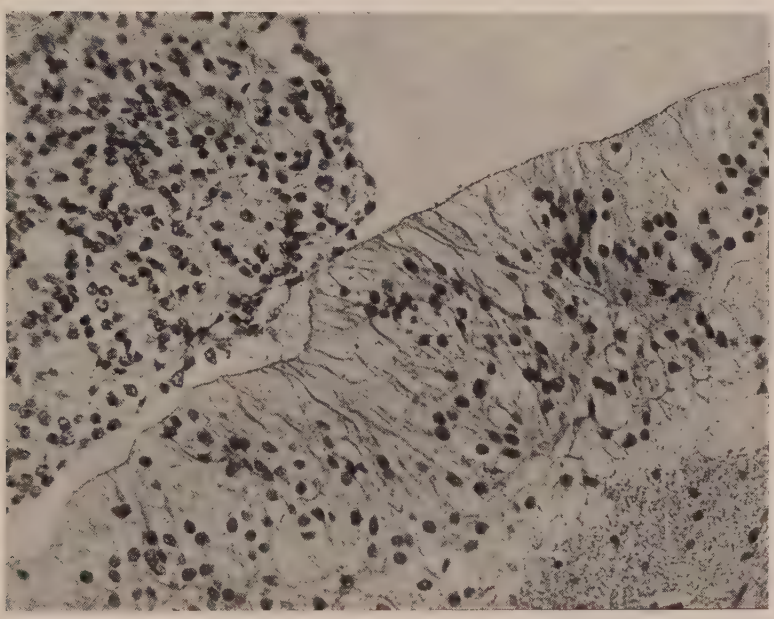
Wenn ich die bisherigen Ausführungen dieses Abschnitts zusammenfasse, so bleiben Nebennieren- wie Hypophysenausfall ganz ohne Einfluß auf die Zirbelstruktur, der Schilddrüsen-, Thymus- und Pankreasausfall würde sich in gewissen atrophischen Vorgängen der Epiphyse zu erkennen geben, korrelative Veränderungen wären am ehesten nach Thymusausschaltung bemerkbar.

Ich schalte hier noch einige eigene Erfahrungen ein, welche bei einer gesteigerten Funktion endokriner Drüsen — Nebennierenrindenhyperplasie, Akromegalie, Morbus Basedowii, Status thymicus — irgendwelche eindeutigen oder kennzeichnenden Veränderungen der Zirbel vermissen ließen.

Es bleibt nun noch der Einfluß der Keimdrüsenausschaltung auf die Zirbel zu erörtern und schließlich die Frage, ob sich die Zirbel in der Gravidität verändert. Bei kastrierten männlichen wie weiblichen Katzen beschrieben *Biach* und *Hulles* einen Schwund der Parenchymzellen der Zirbel, was *Aschner* für verschiedene kastrierte Tiere bestätigte. Dieser Parenchymuntergang soll schon durch die veränderte Form der Epiphyse erkennbar sein, das Organ wäre beim geschlechtsreifen Stier größer und mehr zapfenförmig als beim Ochsen, wo die Gestalt einem abgestumpften Kegel entsprechen soll (*Aschner*). Nach eigenen Beobachtungen ist die Zirbel des Ochsen stets kleiner als diejenige der Stiere, bei jungen Ochsen tritt der Unterschied weniger deutlich

hervor. Bei Hunden konnte ich nach Entfernung der Keimdrüse nur mikroskopisch Veränderungen an der Zirbel nachweisen, und zwar bei einem seit $4^1/_2$ Jahren kastrierten Rüden eine Abnahme der Parenchymzellen, die noch deutlicher hervortritt bei einer $3^1/_2$jährigen Hündin, der die Ovarien schon im Alter von 4 Monaten entfernt worden waren (Fig. 34). Ich bin also wie *Biach* und *Hulles,* wie *Aschner* der Meinung, daß die Keimdrüsenentfernung zu Veränderungen an der Zirbel führt, bei welchen die Kernexcretion zwar nicht aufhört, das Organ aber einen Parenchymverlust erfährt. Der Zeitpunkt der Kastration, ob vor oder nach dem Eintritt der Geschlechtsreife, ist auf den Grad der korrelativen Veränderung der Zirbel offenbar von Einfluß, während der Dauer des Kastrationszustandes ein

Fig. 34.



Partie aus der Zirbel (links oben) eines seit $4^1/_2$ Jahren im geschlechtsreifen Alter kastrierten Rüden, Schwund von Zirbelzellen, rechts Anteile des Subcommissuralorgans. Aus eigener Versuchsserie. Jena. Mikrophotogramm. 294fache Vergrößerung.

solcher nicht zukommt. Die Frühkastration hinterläßt weit deutlichere Spuren im Bild der Zirbel. Beim spät kastrierten Weibe hat *Aschner* nichts Besonderes an der Zirbel gefunden. Ich habe selbst eine große Zahl von Epiphysen bei kastrierten Frauen untersucht, eine Gewichtsabnahme vereinzelt gefunden. Bei einer mit 31 Jahren einer doppelseitigen Ovariektomie unterzogenen Frau waren die Parenchymzellen zweifellos spärlicher vorhanden, Kerneinschlüsse und Erscheinungen der Kernexcretion waren jedesmal wahrzunehmen, in anderen Fällen, die im höheren Lebensalter kastrierte Frauen betreffen, konnte ein Parenchymschwund nicht eindeutig nachgewiesen werden. Angaben über das Zirbelbild bei kastrierten Männern sind noch nicht bekannt; in einem Fall von Eunuchoidismus mit schwerster Hodenatrophie (40jähriger Mann, beide Hoden 5 *g* schwer, Hypophyse 0·69 *g*, Zirbel 0·32 *g*), enthielt die schwere Zirbel sehr viel Kalk, daneben aber auch genügend Parenchym ohne sichere Zeichen eines Zellunter-

ganges. Im Hypophysenvorderlappen deutete die starke Vermehrung der eosinophilen Epithelien auf dieselbe Reaktion hin, wie sie an der Hypophyse nach Kastration beobachtet wird. Beim Eunuchoidismus können wir jedenfalls von einer deutlichen Veränderung an der Zirbel nicht sprechen, eine solche hat auch *Garfunkel* nicht feststellen können.

Ob bei der präklimakterisch kastrierten Frau die Abnahme des Parenchyms eine regelmäßige Reaktion auf den Ovarienverlust darstellt, muß erst an einer großen Zahl von Beobachtungen nachgeprüft werden. Wir müssen uns also vorsichtig dahin erklären, daß korrelative Zirbelveränderungen beim kastrierten Tier nicht in Abrede gestellt werden können, anscheinend auch beim frühkastrierten Weibe vorkommen. Für eine Beeinflussung der Zirbel von „veränderten" Geschlechtsdrüsen aus erklärt sich *Teruyama,* ohne dies allerdings in der angeführten Mitteilung näher zu begründen. Wie man die nicht geringe Zahl von Kerneinschlüssen in der Zirbel kastrierter Frauen zu deuten hat, entzieht sich der Beurteilung, solange man die Bedeutung der ganzen Vorgänge, die als Kernexcretion bezeichnet werden, nicht besser kennt. Bestimmter können wir zu der Frage Stellung nehmen, ob es Schwangerschaftsveränderungen der Zirbel gibt. *Aschner* hat solche behauptet; sie sollen vor allem in einem großen Kalkgehalt des Organs beruhen. Die Zirbel der Nullipara soll eine spitze Form, die der Gravidae eine rundliche Gestalt haben. Dagegen habe ich mich schon früher (1926) ausgesprochen; die Zirbel kann sowohl rund und groß, rund und kleiner wie endlich zapfenförmig sein bei graviden Frauen, und zwar in den verschiedensten Stadien der Schwangerschaft; irgendwelche Strukturabweichungen zeigt die Zirbel der Schwangeren nicht. Ganz in meinem Sinne sind auch die schon früher erwähnten Feststellungen *E. Blankenburgs* ausgefallen; auch er fand, daß die Zirbel während der Gravidität ihre Form nicht verändert und daß auch der Kalkgehalt von jener nicht abhängig ist. Auf die Kernexcretion in der Zirbel schwangerer Frauen gehe ich nicht weiter ein.

Eine nicht unwichtige Beobachtung von *Desogus* will ich dem Ende dieses Abschnittes anfügen. Nach ihr sind bei Vögeln während der Sexualtätigkeit die „Drüsenzellen" der Zirbel größer und zeigen Sekretionsvorgänge. Dies trifft für männliche wie weibliche Tiere zu, ist bei den letzteren aber stärker ausgesprochen. Auch diese Feststellung erscheint mir der Nachprüfung wert und eine Bestätigung würde meines Erachtens auf die Beziehungen zwischen Zirbel und Geschlechtsfunktion hinweisen können.

Überblicken wir, was an funktionellen Zusammenhängen zwischen der Zirbel und den im vorstehenden angeführten endokrinen Drüsen sich hat nachweisen lassen, so dürften am ehesten die Zirbelveränderungen nach Kastration, nach Thymektomie, nach Ausschaltung der Schilddrüsen als korrelative anzusehen sein. Aber mit Sicherheit kann auch daraus noch nicht auf eine innersekretorische Tätigkeit der Epiphysis cerebri geschlossen werden.

Literatur: *Aschner B.,* Die Blutdrüsenerkrankungen des Weibes. Wiesbaden 1918; Physiologie der Hypophyse. Handbuch der inneren Sekretion, II, 2. Lief. Kabitzsch, Leipzig. — *Biach* u. *Hulles,* Über die Beziehungen der Zirbeldrüse zum Genitale. Wr. kl. Woch.

**1912**, 10. — *Garfunkel*, Zum Krankheitsbild des Eunuchoidismus auf Grund pathologisch-anatomischer Untersuchungen. Zieglers Beitr. **1924**, LXXII. — *Kraus*, Pankreas und Hypophyse. Zieglers Beitr. **1921**, LXVIII. — *Lehmann*, Struktur des Hirnanhangs nebennierenloser Ratten. Zt. f. d. ges. exp. Med. **1929**, LXV. — *Lindeberg*, Über den Einfluß der Thymektomie auf den Gesamtorganismus und auf die Drüsen mit innerer Sekretion. Fol. neuropath. Estoniana **1924**, II. — *Noboru Teruyama*, Zur Pathologie der Epiphyse des Menschen. Transact. of the Japanese Pathol. Soc. **1925**, 15. — *Schultz A.*, Über einen Fall von Athyreosis congenita (Myxödem) mit besonderer Berücksichtigung der dabei beobachteten Muskelveränderungen. Virchows A. **1921**, CCXXXII. — *Trautmann*, Anatomie und Histologie der Epiphysis cerebri thyreopriver Ziegen. Zt. f. d. ges. Neur. **1925**, XCIV. — *Vryman*, Über einen Fall von Thyreohypoplasie. Endokrinologie **1929**, IV, H. 1. — *Wegelin*, Zur Kenntnis der Kachexia thyreopriva. Virchows A. **1925**, CCLIV; Schilddrüse. Handb. d. spez. path. Anat. u. Hist. Berlin **1926**, VIII.

## IV. Pathologie der Zirbel.

Unter dieser zusammenfassenden Bezeichnung sollen die klinischen Erscheinungen, welche bei Zirbelveränderungen, bei Schädigung und Zerstörung des Organs auftreten, wie die pathologisch-anatomischen Befunde, welche an der Epiphyse erhoben werden können, besprochen werden.

Ich beginne mit der pathologischen Anatomie der Zirbel, lege mir dabei aber gewollt eine Beschränkung auf, denn es liegt nicht in meiner Absicht, hier die pathologische Morphologie der Epiphyse in allen Einzelheiten zu bringen; dies wäre eine Wiederholung meiner Bearbeitung dieses Gegenstandes in dem erwähnten Handbuch der pathologischen Anatomie aus dem Jahre 1926; auch auf die Kasuistik will ich nur so weit eingehen, als sie geeignet ist, unser Urteil über die physiologische Bedeutung der Zirbel sicherer zu gestalten. Nur durch diese Einschränkung bleibt für die Darstellung derjenige Charakter gewahrt, der für diese Ergebnisse nötig ist. Bei der Besprechung der pathologisch-anatomischen Veränderungen halte ich mich nicht an die übliche lehrbuchmäßige Einteilung, sondern ich hebe die Abänderungen der Struktur heraus, welche eine Störung der Funktion zur Folge haben könnten, und es wird die pathologische Histologie besonders von dem Gesichtspunkte aus zu betrachten sein, ob aus der Art des Organumbaues bei krankhaften Störungen in der Zirbel ein Verhalten beobachtet werden kann, welches mit dem sicher endokriner Drüsen übereinstimmt oder ihm wenigstens ähnlich wird.

### a) Pathologische Anatomie und Histologie.

Frische Blutungen kommen in der Zirbel nicht selten bei Typhus abdominalis vor, ferner bei Leukämie, bei thrombopenischer Purpura, bei Sklerose der Zirbelarterien mit und ohne Thrombenbildung in diesen, wobei die kleinen Zirbelarterien Elasticahypertrophie und Lipoidverfettung zeigen. Durch die Blutungen, welche man mit unbewaffnetem Auge erkennen kann, wird nur ganz selten ausgedehnter Gewebsuntergang herbeigeführt werden; dies trifft auch für die Blutungen zu, welche bei Gliaerweichung und bei progressiver Paralyse in der Zirbel beobachtet werden. Entzündungen sind in der Zirbel nicht häufig,

mitunter greift eine eitrige Leptomeningitis auf das Zirbelparenchym über, bei tuberkulöser Meningitis habe ich dies mehrfach gesehen. Dies läßt sich bei der Lagebeziehung der Zirbel zur Tela chorioidea und zur Pia leicht begreifen, ebenso wie das Vorkommen miliarer Tuberkel (*Josephy*). Von anderen specifischen Entzündungen bedarf nur noch die Lues der Erwähnung. So fand ich bei erworbener Syphilis Infiltrate aus Lymphocyten und Plasmazellen im Randgewebe der Zirbel, begegnete hier auch bei Paralyse Anhäufungen von Plasmazellen (*Josephy* u. *Krabbe*) oder es können typische Gummen vorhanden sein (*Lord*). Bei congenitaler Syphilis habe ich selbst keine Veränderungen der Epiphyse gefunden, bei *Borchardt* ist ein von *Laurinsich* beobachtetes Gumma der Zirbel bei einem congenital-syphilitischen Mädchen mit Pubertas praecox erwähnt; das Besondere wäre darin zu sehen, daß bei einer Zerstörung der Zirbel auf luetischer Basis Zeichen der Frühreife auftreten, und zwar bei einem Mädchen.

Ich schließe hier einiges über die Mitbeteiligung der Epiphysis cerebri bei der multiplen Blutdrüsensklerose an, wobei ich mit *Falta* hierunter eine mit Sklerose verbundene, zur Atrophie führende Veränderung mehrerer oder aller endokriner Drüsen verstehe, und die multiple Blutdrüsensklerose trenne ich von der pluriglandulären Insuffizienz, bei welcher die Blutdrüsen nicht primär erkranken. *Falta* führt die multiple Blutdrüsensklerose auf einen toxisch-infektiösen Prozeß des Blutdrüsensystems zurück und spricht kurz auch von multipler Blutdrüsenentzündung. Ob man nun die Entzündung nach ihren Merkmalen morphologisch umgrenzt oder den Entzündungsvorgang biologisch wertet, jedenfalls sind bei der multiplen Blutdrüsensklerose, bei welcher *Falta* gerade pathologisch-anatomische Veränderungen fordert, diese nicht als entzündliche zu bezeichnen, und ob es sich bei der sklerosierenden Atrophie um Folgezustände eines entzündlichen Gewebsunterganges handelt, ist recht fraglich. Die klinischen Zeichen dieser multiplen Blutdrüsenerkrankung bestehen in Kachexie, Späteunuchoidismus, myxödematösen Erscheinungen, in Asthenie, Haarausfall, Hautpigmentierungen, Hypotonie, in Osteoporose, Schlaflosigkeit, Kopfdruck und Depressionszuständen. Sind Sektionsbefunde von multipler Blutdrüsensklerose schon an und für sich nicht häufig, so ist dabei das Verhalten der Zirbel meist übersehen worden. In den Mitteilungen von *Thür*, von *Hirsch* u. *Berberich* wird die Zirbel überhaupt nicht erwähnt, *Maresch* fand diese erbsengroß, graurot. Bei *Veit* bot das Organ nichts „Bemerkenswertes“ (ob mikroskopisch untersucht?), *Lindemann* fand keine besonderen Abweichungen, bei *Landsteiner* u. *Edelmann* fehlen Angaben. Diese Arbeit bringt eine Tabelle, welche die anatomischen Veränderungen bisher veröffentlichter Fälle umfaßt, jedoch nur einmal konnte eine Zirbelatrophie festgestellt werden, nämlich von *Uemura*. Dieser beschreibt die Zirbel als fast völlig verödet bei vorhandener Hodenatrophie, bei degenerativer Induration der Schilddrüse, bei kaum veränderter Hypophyse. Folgen der Zirbelschädigung konnte *Uemura* nicht aufzeigen, es wird aber überhaupt schwierig werden, bei gleichzeitiger Sklerose und Atrophie mehrerer Blutdrüsen die Zeichen einer Zirbelschädigung zu entdecken, zumal sich die Symptome überlagern können, so wie z. B. bei der multiplen Sklerose einmal eine gewisse Adipositas, das andere Mal eine auffallende Abmagerung gesehen wird. Aus der Mitbeteiligung der Zirbel an der sklerotischen Atrophie wollte *Uemura* folgern, daß die Epiphyse eine

innersekretorische Drüse sei, ein Schluß, dem man erst beistimmen kann, wenn in mehreren Beobachtungen das Mitbetroffensein der Zirbel nachgewiesen worden ist.

Von den

Entwicklungsstörungen der Epiphyse

sind zu nennen: die Zirbelcysten, die Unterentwicklung (Hypoplasie) wie der völlige Mangel des Organs (Aplasie). Kleine Cysten sind in der Zirbel überaus häufig, neben ihnen ist aber immer noch so reichlich Zirbelparenchym erhalten, daß irgendeine Funktionsstörung nicht erwartet werden kann (Fig. 35). Bald bildet faserige Glia die Wandbekleidung der Cysten, bald begrenzen diese Parenchymzellen. Ich will auf die Frage nach der Entstehung der Cysten nicht näher eingehen, ich verweise auf meine Ausführungen im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, wo die verschiedenen Ansichten berücksichtigt sind,

Fig. 35.

Cysten in der Zirbel eines 5jährigen Knaben. *Cy* Cysten, *Ch* Commissura habenularum, *Cp* Commissura posterior, Vergrößerung etwa 7fach. Eigene Beobachtung.

auch auf einen kurzen Artikel von *Wurm,* der sich mit den Zirbelmißbildungen befaßt. Von Bedeutung wären allein die großen Cysten, die sich ebenfalls in meiner genannten Arbeit erwähnt finden (Fälle von *Stanton, Garrod, Russel, Campbell, Schmid, Nasetti*). Hier handelt es sich um Cysten von Erbsen- bis fast Walnußgröße, wobei größere und kleinere Hohlräume nebeneinander vorhanden sein können, so daß hier die *Virchow*sche Benennung Hydrops cysticus glandulae pinealis zutrifft. Daß derartige Cysten gelegentlich in Erscheinung treten, ist schon verständlich. Die Erscheinungen äußern sich zum Teil in solchen allgemeinen Hirndrucks, bestehen in Pupillenstörungen und Augenmuskelparesen, dazu kommt durch Druck auf den Aquaeductus Sylvii, durch Kompression der Vena magna Galeni ein Hydrocephalus internus mit seinen Folgen. Große Zirbelcysten, welche zu solchen Folgen führen, sind von *Joukowsky* bei einem 6 Tage alten Mädchen, von *Neumann* bei einer 28jährigen Frau, von *Nieden* bei einem 20jährigen Manne beschrieben worden. Sind, wie gesagt, Zirbelcysten etwas sehr Häufiges, so sind große Formen doch selten. Eine Wachstumstendenz haben die dysontogenetischen Cysten nicht und bei den cystischen Bildungen der Zirbel, welche mit klinischen Symptomen verbunden sind, muß immer auch an Erweichungscysten in Zirbel-

gliomen oder Gliomen, welche die Zirbel durchsetzt haben, gedacht werden. Der völlige Mangel der Zirbel (Aplasie) stellt einen absoluten Ausnahmebefund dar; ich selbst habe, obwohl ich seit Jahren bei jeder Sektion auf die Zirbel sorgfältig achte, bei über 8000 Leichenöffnungen nie einen Zirbelmangel gesehen, auch nicht bei Hydrocephalus congenitus, wo *Walter* 2mal eine solche Feststellung machte. Hier ist übrigens der Einwand möglich, daß die Zirbel durch den erhöhten intraventrikulären und intrakraniellen Druck stark atrophisch geworden ist oder daß mit der Entwicklungsstörung des Gehirns auch die Zirbelanlage in ihrer Weiterentwicklung gehemmt worden ist (*Wurm*). Nur 2 Angaben über Zirbelaplasie liegen vor, eine von *Möller* (1890), lediglich eine anatomische Feststellung ohne Eingehen auf die Bedeutung dieses Befundes in funktioneller Hinsicht; eine zweite Beobachtung von Zirbelaplasie hat *Zandrèn* 1921 mitgeteilt. Dieser Mangel wurde bei einem 16jährigen Jüngling beobachtet, der bei sonst unveränderten endokrinen Drüsen einen Entwicklungszustand der Hoden wie ein 2jähriger Knabe zeigte, der vom 10. Lebensjahr ab allgemein in der Entwicklung zurückgeblieben war. *Wurm* hält diesen Fall von Zirbelaplasie, bei dem die Zirbelgegend in Serienschnitten auf Reste von Zirbelparenchym nachuntersucht wurde, für einen einwandfreien Fall von Zirbelmangel. Auf die Anschauung, welche *Zandrèn* auf diese seine Beobachtung aufbaute, komme ich später zurück.

Eine

Hypoplasie der Zirbel

wurde durch *Askanazy* und *Brack* bei einer 23jährigen weiblichen Person festgestellt, welche in der körperlichen wie geistigen Entwicklung zurückgeblieben war, jedoch mit 10 Jahren eine deutliche Entfaltung der Brustdrüsen darbot, Scham- und Achselbehaarung bekam, mit 13 Jahren zum ersten Male menstruierte. Später kam es zur Amenorrhöe. Bei der Sektion fanden die genannten Autoren Thymuspersistenz, einen basedowähnlichen Kropf, eine Tuberkulose des Uterus und der Tuben und Mikrocephalie mit partieller Mikrogyrie und dabei eine auffallend kleine, nur 0·04 *g* schwere Zirbel. Diese enthält gut entwickelte Parenchymzellen. Diese Hypoplasie der Epiphyse wird als Teilerscheinung der Mikrocephalie angesprochen und die vorzeitige Entwicklung, die sich lediglich auf die Sexualsphäre beschränkt, wird auf einen Hypopinealismus zurückgeführt, hervorgebracht durch die unterentwickelte Zirbel[1]. Diese Beobachtung habe ich etwas ausführlicher behandelt, weil hier beim weiblichen Geschlecht sexuelle Frühreife mit gleichzeitiger Veränderung der Zirbel gefunden wurde, und zwar nicht bei einer Geschwulstbildung, sondern bei einer Hypoplasie des Organs. Bei einem Idioten mit einer wesentlich nach dem fötalen Typus gebauten Zirbel hatte schon *Marburg* Crines pubis gesehen, und hier ist nochmals an den schon genannten Fall von Frühreife eines congenital-syphilitischen weiblichen Kindes mit Epiphysengumma zu erinnern.

Eine Vermehrung des Zirbelbindegewebes fand *Krabbe* bei einem Knaben mit tuberöser Hirnsklerose und vorzeitiger geschlechtlicher Reifung (Fig. 36), in drei Fällen von tuberöser Hirnsklerose vermißte ich Zirbelveränderungen wie

[1] Bei einem 9jährigen Mädchen mit Mikrencephalie (Hirngewicht 573 *g*) fand ich in der 0·365 *g* schweren Zirbel Cysten und Blutungen.

Pubertas praecox. Atrophien der Zirbel sind nach großen Blutungen wie im Anschluß an Entzündungen möglich, die Parenchymatrophie kann mit Bindegewebszunahme, der Untergang von Pinealzellen mit Gliawucherung verbunden sein, das Organ ist nur bei den einfachen Atrophien verkleinert, nicht bei den mit Sklerosierung verbundenen (*Laignel-Lavastine*). Vollständige Verkalkungen der Zirbel sind Seltenheiten (*Walter*) und gehören zu den Formen dystrophischer

Fig. 36.

Sexuelle Frühreife. 10 Monate alter Knabe. Fall *Krabbe*, Mikrocephalie.

Verkalkung, d. h. ein Gewebszerfall muß der Kalkablagerung vorausgegangen sein; als Zeichen eines rein involutiven Vorgangs, der sich z. B. an den Ovarien mit dem Alter einstellt, lassen sich die Kalkkonkremente der Zirbel ebensowenig auffassen wie die Corpora arenacea in den Plexus (*Askanazy*).

Bei allen den geschilderten Veränderungen, mag es sich um große Cysten, um eine Gliosis, um starke Kalkabscheidungen, um Atrophien handeln, meint *Pastori* eine herabgesetzte Funktion der Zirbel voraussetzen zu können, was sie als Hypoepiphysie bezeichnet, worin sich diese aber, wenn man von den mit Frühreife verbundenen Fällen absieht, äußern soll, ist mir nicht klar. Umgekehrt wird eine Hyperepiphysie — eine gesteigerte Organleistung — angenommen, wenn die Pinealzellen vermehrt sind; als solche kennt *Pastori* aber nur die mit Fortsätzen versehenen, *Walters* Randgeflechtszellen entsprechenden Elemente. Die Größe der

Zirbel allein erlaubt keinen Schluß auf erhöhte Funktion, da ja gerade bei Untergang der Pinealzellen eine kräftige Gliawucherung auftritt. Die Hypertrophie der Randgeflechte — nervöser Elemente — kommt nach *Walter* vornehmlich bei Gehirngewächsen mit intrakranieller Drucksteigerung vor, dann bei Kreislaufstörungen im Verlauf einer Endokarditis. Die von *Virchow* behauptete Zirbelhyperplasie bei Gliomen des Gehirns vermochte ich nicht wahrzunehmen, ich finde hier meist ein geringes Zirbelgewicht (0·144 *g*). Die von *Walter* festgestellte Hypertrophie ist gekennzeichnet durch eine Wucherung der Randgeflechtsfasern um die Gefäße und Septen, wobei letztere undeutlich werden, das Parenchym an Dichte gewinnt. Das Plasma der Randgeflechtszellen ist reichlicher, ihr Kern weist ein sehr deutliches Kerngerüst auf. Zugleich ordnen sich die Randgeflechte palisadenartig um die intraparenchymatösen Capillaren. Im Übersichtsbild erscheinen Septen und Capillaren von kernlosen Bändern umgeben, was *Walter* als Randschleierbildung bezeichnet. Dadurch verschwindet der pseudoalveoläre Bau der Zirbel und in dem hypertrophischen Organ hat das Bindegewebe an Menge abgenommen. In den centralen Teilen der Epiphyse ist diese progressive Veränderung stets stärker als in den peripheren. Die Analyse der Struktur dieser Zirbelhypertrophie ist nur unter gleichzeitiger Anwendung der von *Walter* angegebenen Methode zur Darstellung der Randgeflechtszellen und Randgeflechtsfasern möglich, diese sind mit irgend einer der Gliafaserndarstellungsmethoden nicht zu färben. Aus diesen und aus anderen Gründen, die *Walter* gegen *Josephys* Auffassung vorbringt, soll der Hypertrophie keine Gliavermehrung zu grunde liegen können. Wir kommen hier also wieder auf die gegensätzlichen Ansichten über die Natur der Pinealzellen zurück, die — um es nochmals zu wiederholen — bald als fortsatzlose Zellen, bald als besondere nervöse Elemente, bald als besonderer Gliazelltypus angesehen werden. Über diese Frage, welche dem Kliniker als eine recht morphologische erscheinen mag, müßte erst eine Einigung erzielt werden, ehe man diese Zirbelhypertrophien als Hyperepiphyse (*Pastori*) bezeichnen kann; und da wir uns über die Leistung der Pinealzellen so wenig klar sind, schwebt die Annahme einer gesteigerten Organtätigkeit ziemlich in der Luft. Wie ich aber schon früher schrieb, sind *Walters* Beobachtungen sicher nicht unwichtig. *Pastori* konnte freilich keine regelmäßig vorhandenen Beziehungen zwischen Zirbelhypertrophie und veränderter allgemeiner oder auch nur intrakranieller Blutcirculation feststellen, doch hält sie den Einfluß der Zirbel auf die Liquorströmung für nicht unwahrscheinlich, weil sie zwischen den Epiphysenzellen und den Zellen des in einem

Fig. 37.

Zirbelhypertrophie. Große rundliche Zirbel über den vorderen Vierhügel an den Zirbelstielen hängend sichtbar. Davor der 3. Ventrikel mit der Commissura media. 42jähriger Mann, S. 515, 1926.

früheren Abschnitt beschriebenen Subcommissuralorgans strukturelle Ähnlichkeiten annimmt. Die Bedeutung der Zirbelhypertrophien und Hyperplasie der Epiphyse (Fig. 37) ist noch völlig unklar, sie leiten aber über zu den Gewächsen, welche vom Zirbelgewebe selbst ausgehen, wie zu den Zirbelgeschwülsten überhaupt.

## Die Gewächse der Zirbel

bedürfen einer breiteren Darstellung, sie gehören zu den häufigsten anatomischen Veränderungen des Organs, treten auch klinisch in Erscheinung, und zwar findet man neben Zeichen allgemeinen Hirndrucks Symptome einer Schädigung der Vierhügelgegend, endlich solche, welche nach *Marburg* Ausdruck einer eingeschränkten Zirbeltätigkeit sind. Der Besprechung der Symptome schicke ich eine kurze Übersicht der in der Zirbel vorkommenden Gewächsformen voraus. Man kann zwei Gruppen von Gewächsen unterscheiden, nämlich die vom Zirbelgewebe selbst ausgehenden und die von der Nachbarschaft auf die Zirbel übergreifenden Geschwülste; schließlich ist noch auf das Vorkommen von Geschwulstmetastasen hinzuweisen. Bei dieser Einteilung blieb der gewebliche Aufbau zunächst mit Absicht unberücksichtigt.

## Metastatische Gewächse

kommen, nach den spärlichen Mitteilungen des Schrifttums zu urteilen, nicht gerade oft vor, es sind aber doch mehr Fälle bekannt als *Krabbe* (1923) meint. Schon im Jahre 1858 hat *Förster* eine Krebsmetastase in der Zirbel eines 37jährigen Mannes gefunden, dessen „geistige Funktionen bis zum Tode" ungestört geblieben waren, der Sitz des Primärtumors ist aus *Försters* Darstellung nicht ersichtlich. Nach Entfernung eines Brustkrebses entwickelte sich in dem durch *v. Gierke* (1914) mitgeteilten Fall eine Metastase auch in der Zirbel, von der aber noch Parenchym erhalten geblieben war. Die 72 Jahre alte Kranke hatte in den letzten Wochen vor dem Tode neben Unruhe und Schlaflosigkeit starke Polyurie. *Askanazy* hat 1920 über 2 Beobachtungen von sekundärem Zirbelkrebs berichtet, einmal bei einer 47jährigen Frau mit Brustkrebs, dann bei einem 55jährigen Mann mit Pankreaskrebs, doch fehlten in beiden Fällen Polyurie, auch wies sonst nichts auf die Krebsentwicklung in der Zirbel hin; weitere metastatische Gewächse sind von *Walter* (1. Fall) und von *Walther* und *Jacobi* mitgeteilt worden. Ich selbst habe 6mal Geschwulstmetastasen in der Zirbel gefunden:

1. 42jähriger Mann, malignes Melanom der Haut. Ausgedehnte Organmetastasen, darunter auch in der Zirbel.

2. 65jähriger Mann, Melanom der Planta pedis, multiple Metastasen im Gehirn, auch in der Zirbel (Zirbelgewicht 0·360 *g*).

3. 44jährige Frau. Brustkrebsrezidiv. Ausgedehnte Organmetastasen, in der Hypophyse und in der Zirbel (Zirbelgewicht 0·190 *g*).

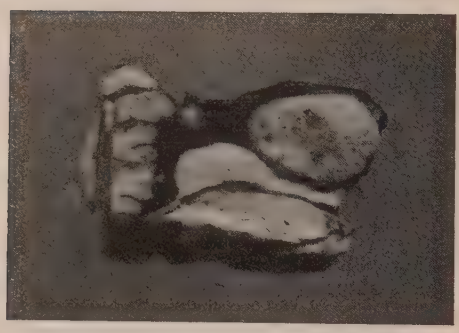
4. 42jährige Frau. Brustkrebs mit Metastasen, auch in der Hypophyse und in der Zirbel.

5. 38jähriger Mann. Krebs des Sinus frontalis, übergreifend auf die Meningen. Krebszellen im Liquor. Metastase in der Hypophyse und in der Zirbel (Zirbelgewicht 0·232 *g*).

6. 51jähriger Mann. Bronchialkrebs. Metastasen in der Hypophyse und in der Zirbel.

Mit den erwähnten veröffentlichten Fällen und meinen eigenen Beobachtungen sind bisher 12mal metastatische Zirbelgewächse gefunden worden, 4mal Krebs in Hypophyse und Zirbel zugleich. Vielleicht ist dies kein Zufall, wissen wir doch, daß bei der metastatischen Gewächsbildung auch eine Organaffinität für das Geschwulstgewebe eine Rolle spielt. Wo der Plexus, die Tela chorioidea krebsig infiltriert sind, versteht man das Übergreifen auf die Zirbel ohneweiters. Die Krebsmetastasen können in der Zirbel ziemlich groß werden (Fig. 38).

Fig. 38.



Metastase eines Lungenkrebses in die Zirbel. Diese ist rechts im Bilde über der Vierhügelgegend als haselnußgroßes Gebilde zu sehen. 51♂. S. 98/28. Jena. Eigene Beobachtung, Fall 6.

In meinen eigenen Fällen fehlten jegliche Zeichen, welche als Zirbelausfall gelten könnten, in dem zuletzt genannten Fall war in den 36 *g* schweren Hoden eine lebhafte Spermiogenese vorhanden trotz totaler krebsiger Durchsetzung des Hypophysenstiels und eines Teils der Neurohypophyse bei freilich unverändertem Hypophysenvorderlappen. Die starke Behaarung der Achsel- und Schamgegend wie des Kopfes trat in dem von *Walther* unter *Rössle* in Jena 1921 beobachteten Falle hervor, obwohl hier bei ausgedehnten Sarkommetastasen in beiden Nebennieren diese weitgehend zerstört waren, obwohl es sich um ein primäres Sarkom des rechten Eierstockes handelte, von dem aus eine ausgiebige Metastase in die Zirbel selbst entstanden war. Soweit der Tumor untersucht wurde, konnte neben dem Sarkomgewebe kein Zirbelparenchym aufgefunden werden. Ob die starke Kopfbehaarung hier mit dem Untergang von Zirbelgewebe zusammenhängt, ist nicht zu sagen. Die Kranke war im 5. Monat gravid, starb 2 Monate nach einem Kopftrauma, auf welches *Walther* die mächtige Metastasenbildung in der Zirbel zurückführen will.

## Geschwülste der Zirbelgegend mit Übergreifen auf die Zirbel.

Gliome, Neuroepitheliome, Ganglioneuroblastome, glioblastische Sarkome der Vierhügelplatte, der Brücke, des hinteren Balkenendes, des 3. Ventrikels, papilläre Krebse des Plexus chorioideus können auf die Zirbel übergreifen und diese selbst zerstören. Auch große nicht destruktiv wachsende Geschwülste der Vierhügelgegend wie Ependymgeschwülste der 3. Hirnkammer sind imstande, durch Druck die Zirbel zu schädigen. Bei erheblicher Ausdehnung infiltrativ sich ausbreitender Gewächse ist es oft unmöglich zu entscheiden, ob die Geschwulst auf die Zirbel erst sekundär übergegriffen hat oder von dieser ausgehend die Nachbargegend durchsetzt hat. Nur wo der Nachweis zu erbringen ist, daß die Geschwulstelemente Pinealzellen sind, ist der Ausgangspunkt unzweifelhaft.

Im nachfolgenden gehe ich nur auf die auch auf die Zirbel sich erstreckenden Gewächse ein, bei denen der Zustand der endokrinen Drüsen oder wenigstens

die Keimdrüsen anatomisch nachgeprüft wurde und auf die neben einer intakten Zirbel vorhandenen, jedoch mit Frühreife verbundenen Gewächse.

In den Fällen — darunter auch ein 13jähriges Kind — von *Martin* fehlte Frühreife. *Rorschach* fand bei einem gangliocellulären Gliosarkom der Zirbelgegend bei Resten von Zirbelgewebe rechts Kryptorchismus, links einen funktionstüchtigen Hoden (27jähriger Mann). Von Gewächsen, welche auf die Zirbel übergegriffen haben oder diese umwachsen haben, vermag ich mehrere eigene Beobachtungen einzufügen. Bei einem Gliom des Balkens mit neuroepithelialen Formationen (68jährige Frau), welches auf die Lamina tectoria des 3. Ventrikels übergegriffen hat, und in diesem bis zur Zirbel sich ausdehnt, auch in den rechten Thalamus opticus hineinreicht, erscheint die Zirbel bis auf das Doppelte vergrößert, läßt sich aber von der Vierhügelplatte etwas abheben (Fig. 39). Bei der mikroskopischen Untersuchung ist am hinteren Ende der scheinbar vergrößerten Zirbel von dieser ein spärlicher Anteil aufzufinden. Hier sind Zellen mit Kerneinschlüssen und den typischen Kernformen vorhanden, wie sie für die Pinealzellen eigentümlich sind. Eine besonders starke Behaarung bot die schon lange in das Klimakterium eingetretene Frau nicht dar, die genau mikroskopisch untersuchten endokrinen Drüsen boten keinerlei Abweichungen, die Nebennieren (14 *g* schwer) zeigten knotige Rindenhyperplasien.

Fig. 39.

Glioblastisches Sarkom in der Zirbel und um diese sich ausbreitend. Mikroskopisch. Zirbelgewebe gut erhalten. 68jährige Frau ohne Zirbelsymptome. S. 55/27. Jena.

Ein weiterer Fall betrifft einen 9jährigen Knaben, bei dem man klinisch eine Geschwulst der rechten Kleinhirnhälfte vermutet hatte. Bei der Sektion fand sich ein Gliom des linken Sehhügels, welches auf die Lamina tectoria des 3. Ventrikels und auf die Epiphysengegend übergegriffen hatte. Die histologische Nachprüfung ergab die völlige Unversehrtheit der vergrößerten Zirbel, diese enthält viele Pinealzellen mit allen Stadien der Kernexcretion und darf in dem früher dargelegten Sinne als hyperplastisch bezeichnet werden. Die Hoden zeigen das Bild einer Entwicklungshemmung.

Bei beiden Beobachtungen kann jedenfalls trotz der die Zirbel umgebenden Neubildungen eine Ausschaltung der Zirbel nicht behauptet werden, und wenn man mit aller Vorsicht an eine Deutung herantritt, so wäre im 2. Falle eher an eine gesteigerte Zirbeltätigkeit zu denken (Hyperepiphysie); jedenfalls läßt sich aus beiden Fällen nichts gegen die inkretorische Funktion der Zirbel herleiten.

Ein eigenartiger Habitus kennzeichnet eine andere Sektionsbeobachtung bei einem 16jährigen Jüngling mit einer Körperlänge von 164·2 *cm*, bei 34 *kg* Körpergewicht. Hodengewicht 18 *g*, Nebennierengewicht 15 *g*, Thyreoidea 10·5 *g*. Am Gesicht sind Kinn und Wangen mit dichtstehenden langen Haaren besetzt, Achsel-, Scham- und Unterbauchgegend sowie die Extremitäten sind für das Lebensalter ungewöhnlich behaart (Fig. 40, 41). Der Gesichtsausdruck ist älter als der eines 16 Jahre alten Mannes, das äußere Genitale wie die Hoden entsprechen ungefähr dem Lebensalter. Diese sind ausgereift, aber die Spermiogenese zeigt einen Stillstand zugleich mit einer Abstoßung von Epithelien, welche bei sehr schwer Kachektischen nicht selten ist. Die kräftig entwickelte Nebennierenrinde zeigt starken Lipoidschwund, die Thymusinvolution entspricht dem Lebensalter und in ihrem

akzidentellen Anteil dem schweren allgemeinen Krankheitszustand, nämlich Pneumonie, Decubitus mit Sepsis und Cystitis.

Fig 40.

Ungewöhnlich starke Kinn- und Wangenbehaarung eines 16jährigen Mannes (5207, Jena) bei glioblastischem Sarkom des 3. Ventrikels mit völliger Zerstörung der Zirbel.

Fig. 41.

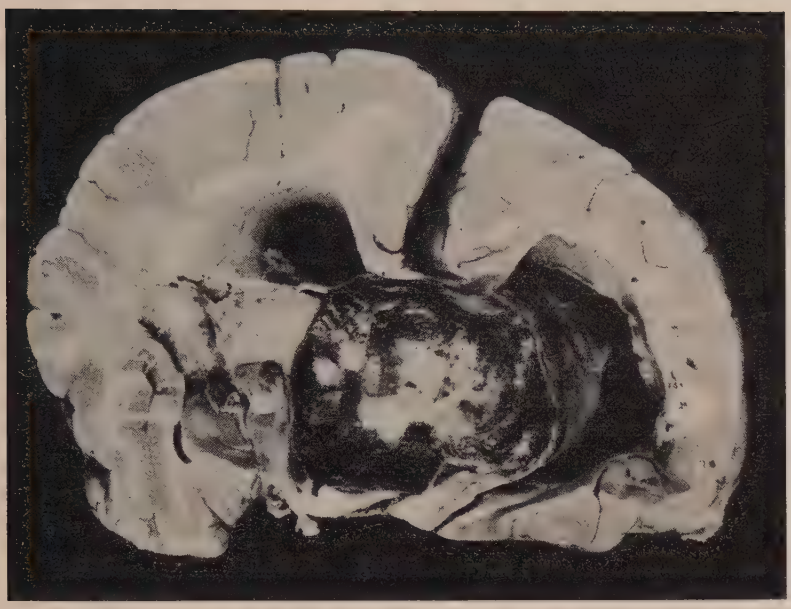
Ungewöhnlich starke Behaarung der Unterbauch- und Schamgegend und der Oberschenkel eines 16jährigen Mannes mit glioblastischem Sarkom im 3. Ventrikel und in der Zirbel. Diese völlig zerstört. 5207. Jena. *Berblinger*, Fall 3.

Seit einigen Monaten bestehender Stirnkopfschmerz, Abnahme der Sehkraft, Schielen auf dem linken Auge, beiderseitige Stauungspapille, doppelseitige Facialisparese, rechtsseitige Abducenslähmung, Pupillendifferenz, rechts weiter als links, allgemeine Hirndruckzeichen, sind in klinischer Beziehung erwähnenswert. Im Bereich des rechten Scheitelbeins wurde 2 Monate vor dem Tode eine Entlastungstrepanation ausgeführt. Bei der Sektion fand sich ein großer Tumor in den rechtsseitigen Stammganglien, der nach oben bis an den Balken, nach unten bis an den Boden des 3. Ventrikels reicht, sich nach hinten über die Vierhügel bis zum Velum medullare erstreckt (Fig. 42). Das Gewächs umgreift vollständig die Zirbel, die nicht mehr zu erkennen ist, der Zwischenhirnboden ist unberührt geblieben. Die 5 *cm* breite, 3·7 *cm* hohe und 7·5 *cm* lange Geschwulst verlegt den Aquaeductus Sylvii, reicht in die Brücke etwas hinein (Fig. 43). Bei dieser Ausdehnung läßt sich der Ausgangspunkt nicht mehr bestimmen. Die Geschwulst ist ein glioblastisches Sarkom, dessen Zellen keinerlei Merkmale von Pinealzellen darbieten, auch mit der Protargolmethode behandelte keine Fortsätze aufweisen.

Zirbelgewebe war nicht aufzufinden, die Zirbel muß als vollständig zerstört gelten. Bemerkenswert ist dabei die etwas vorzeitige somatische und sexuelle Reifung des Patienten, welche auch wohl an den Hoden mehr zum Ausdruck gekommen sein würde, wäre nicht die schwere Kachexie hinzugetreten.

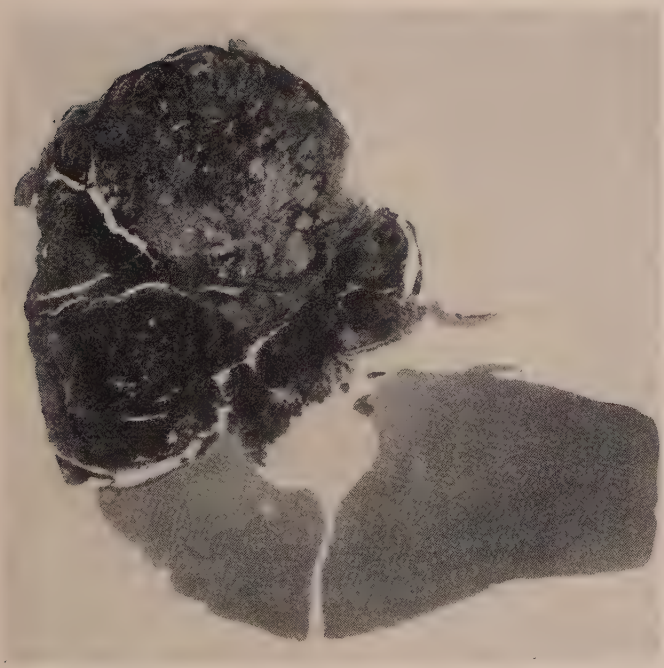
Die Beurteilung des gesamten Befundes müßte sich auf die zeitliche Entstehung der einzelnen Symptome stützen, vor allem auf den Beginn der Ausprägung der extragenitalen Geschlechtsmerkmale, aber leider fehlt es hier an den

Fig. 42.



Glioblastisches Sarkom, den dritten Ventrikel ausfüllend, Zirbel völlig zerstört (vgl. Fig. 43). Abnorme Körperbehaarung. 16jähriger Mann. 5207. Jena. *Berblinger*. Fall 3.

Fig. 43.



Glioblastisches Sarkom im dritten Ventrikel und in der Zirbel, im Bilde über dem Pons Varoli sichtbar. Zirbel völlig zerstört. Abnorm starke Behaarung. 16jähriger Mann. 5207. Jena. *Berblinger*, Fall 3.

entsprechenden klinischen Aufzeichnungen, um völlig sicher sagen zu können, daß die starke Behaarung als Zeichen einer pineal bedingten genitalen Hypertrophie gelten kann. Zur Zeit der ausgesprochenen klinischen Erscheinungen befand sich der Kranke bereits in der Pubertätsperiode.

Zunächst schließe ich an diesen Fall die Mitteilungen des Schrifttums an, bei denen bei nichtveränderter Zirbel deutlich Zeichen der Pubertas praecox hervortreten.

Zeichen der vorzeitigen sexuellen Reifung (Scham-, Achselbehaarung, Bartbildung an der Oberlippe, 50 *g* schwere Hoden) fand *Schmalz* bei einem 12jährigen, 136 *cm* großen Knaben.

Die Hoden zeigten vollkommene Spermiogenese, die Nebennieren, die Hypophyse und die Epiphyse (0·13 *g* schwer) waren nicht verändert. Den 3. Ventrikel füllt eine von dessen Boden ausgehende, sicher nicht teratoide Neubildung aus, aufgebaut aus „nervösen Elementen".

Bei einem 3jährigen Knaben fanden *Horrax* und *Bailey* sexuelle Frühreife, autoptisch unveränderte Nebennieren, Hypophyse und Zirbel und einen großen Tumor im 3. Ventrikel.

Eine sehr ähnliche Beobachtung konnte *Schmid* mitteilen. Er beschreibt bei einem $4^1/_2$jährigen Knaben einen erst durch die Obduktion erkannten, fast mandarinengroßen Tumor (ependymäres Carcinom) im 3. Ventrikel, der mit dem Infundibulum zusammenhängt. Zirbel und Hypophyse sind unverändert, Hoden, Prostata, Nebennieren zeigen eine Hyperplasie; die Thymusdrüse ist involviert. Der Knabe hatte einen gereiften Gesichtsausdruck, war an Körperlänge seinem Alter etwas voraus bei stark herabgesetztem Körpergewicht. Der Penis befand sich „meist in halb erigiertem" Zustande, seine Glans lag frei, die Hoden waren derb, haselnußgroß. Neben spärlicher Scham- und Achselbehaarung fielen an Wangen, Oberlippe und Kinn Flaumhaare auf, etwa wie bei einem 14jährigen Jungen. Außerdem zeigte das Kind Stimmbruch und die Intelligenz entsprach etwa dem 7. Lebensjahr. Die Körperproportionen werden als harmonisch bezeichnet, Hand- und Fußskelettentwicklung stimmen mit dem wirklichen Lebensalter vollkommen überein.

Die etwas ausführlicher wiedergegebenen Mitteilungen von *Schmalz, Schmid, Horrax* u. *Bailey* zeigen, daß auch bei vollkommen unversehrter Zirbel und Hypophyse bei Hirngeschwülsten von besonderer Lokalisation Frühreife somatisch-sexueller Art vorkommt, eine Erscheinung, die man auch nach *Pellizzi* als Makrogenitosomia praecox oder, wenn man die meist auffallend gute Intelligenz zugleich hervorheben will, als Praecoxitas psycho-somo-genitalis (*Askanazy*) bezeichnet. Auf die Bedeutung dieser Beobachtungen gehe ich später ein. Die Erklärung von *Schmalz* ist jedenfalls ungenügend, wenn er die Zerstörung des Zwischenhirnbodens allein für ausschlaggebend hält. Einer solchen folgt in der Regel die Dystrophia adiposo-genitalis. Unrichtig ist es, daß die Zirbeltumoren stets das Zwischenhirn in Mitleidenschaft ziehen, denn dann müßten wir bei den Zirbelgeschwülsten weit häufiger genitale Entwicklungshemmung antreffen, als dies tatsächlich der Fall ist. *Schmid* hat sich meinem Deutungsversuch angeschlossen, den ich in meinen Arbeiten (1925, 1926, 1928) als Arbeitshypothese gekennzeichnet habe, auf welche ich am Schlusse dieser Arbeit zurückkommen werde. Sehr einfach wäre es, die erwähnten Fälle als primären Hypergenitalismus zu erklären oder als chromosomal-autochthon bedingte Entwicklungsstörung. Dies ist aber nicht angängig gegenüber den anatomisch so gleichgearteten Befunden[1].

**Literatur:** *Askanazy,* Die Zirbel und ihre Tumoren in ihrem funktionellen Einfluß. Frkf. Zt. f. Path. **1920**, XXIV. — *Askanazy* u. *Brack,* Sexuelle Frühreife bei einer Idiotin mit Hypoplasie der Zirbel. Virchows A. **1921**, CCXXXIV. — *Falta,* Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Wien-Berlin **1928**. — *Hirsch-Berberich,* Beitrag zur Frage der multiplen Blutdrüsensklerose. Kl. Woch. **1924**, 12. — *Horrax* and *Bailey,* Pineal pathology. A. f. Neur. u. Psych. **1928**, 19; ref. Endocrinology 12. März **1928**. (Die Art des Tumors ist im Referat nicht erwähnt.) — *Krabbe,* La sclérose tubereuse du cerveau. L'Encéphale **1923**, 17; Pineal and sexual development. Endocrinology **1923**, VII, 3. — *Laignel-Lavastine,* Anatomie pathologique de la glande pinéale. L'Encéphale XVI. — *Landsteiner* u. *Edelmann,* Zur Kenntnis der anatomischen Befunde bei polyglandulärer Erkrankung. Frkf. Zt. f. Path. **1921**, 24. — *Lindemann,* Über die multiple sog. Blutdrüsensklerose. Virchows A. **1923**, CCXL. — *Marburg O.,* loco cf. — *Maresch,* Zur Kenntnis der polyglandulären Erkrankungen.

[1] Dabei ist ein Vorbehalt zunächst nötig, da die genaue Mitteilung über den anatomischen Befund am Zwischenhirn bei *Schmids* Fall noch nicht vorliegt.

Verh. d. D. Path. Ges. München **1914**. — *Pastori,* Sull' anatomia macro-microscopia delle „Epiphysis cerebri". Contributi del Laborat. di Psicologia e Biologia Serie I. Milano **1924**; Contributo all'anatomia pathologia dell'Epiphysis etc. Ebenda, Serie II. Milano. — *Schmalz,* Hirntumor und Pubertas praecox. Zieglers Beitr. **1925**, LXXIII. — *Schmid C.,* Makrogenitosomia praecox infolge eines Hirntumors bei intakter Zirbeldrüse. Diss. Basel **1929**. — *Thür,* Die Abgrenzung der Simmondschen Kachexie von der multiplen Blutdrüsensklerose. Frkf. Zt. f. Path. **1928**, 36. — *Uemura,* Zur normalen und pathologischen Anatomie der Glandula pinealis des Menschen u. s. w. Frkf. Zt. f. Path. **1917**, 20. — *Veit,* Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Hypophyse u. s. w. Frkf. Zt. f. Path. **1922**, 28. — *Walther,* Über die Lokalisation von Metastasen an traumatisch geschädigten Körperstellen. Mon. f. Unf. **1921**, 12. — *Wurm,* Die Mißbildungen der Epiphysis cerebri. Schwalbes Morphologie der Mißbildungen III. T. XIV, Abs. 3. Jena **1929**. — *Zandrén,* A contribution of the study of the function of glandula pinealis. Acta med. scand. **1921**, 54.

## Primäre Gewächse der Zirbel.

Der geweblichen Zusammensetzung der Zirbel entsprechend sind Neubildungen primärer Art in der Zirbel möglich, welche vom Bindegewebe, von den Capillarendothelien, von den Pinealzellen, den nervösen Elementen, den Randgeflechtszellen ausgehen; dabei kann natürlich der Grad der Gewebsreife sehr verschieden sein. Tatsächlich sind auch alle diese Gewächsformen in der Zirbel angetroffen worden, außerdem noch Melanoblastome, Mischgeschwülste und eine für die Zirbel eigentümliche Art, welche *Marburg* als zusammengesetzte Geschwülste bezeichnet hat. Im folgenden begnüge ich mich, wesentlich die in den letzten Jahren mitgeteilten Fälle zu erwähnen und diejenigen herauszuheben, bei denen Pubertas praecox beobachtet wurde.

Fibrome, Lipome der Zirbel finden sich beschrieben, ferner Sarkome von fibroblastischem Typus, psammöse Sarkome und angioblastische Formen (*Hart, Goldzieher*), außerdem sind noch sehr wenig ausgereifte Sarkome zu nennen, die als maligne Gewächse jedenfalls zu bewerten sind.

Im ganzen finde ich über 17 Zirbelsarkome berichtet, vorwiegend bei männlichen Individuen, teils bei Kindern, teils bei jungen Männern. Eine auffallend frühzeitig einsetzende geistige Entwicklung, eine besondere musikalische Begabung wurde bei einem 25jährigen Mann mit Zirbelsarkom (*Giebel* I) festgestellt, der schon mit 14 Jahren als Komponist hervorgetreten war, während sexuelle Frühreife fehlte (*Bienstock*). Oft wurden neben dem Sarkom noch weniger große Reste von Zirbelgewebe gefunden, so auch in einem jüngst durch *Hückel* mitgeteilten Fall (31jähriger Mann).

Der Kranke hatte Kopfschmerzen, Doppeltsehen, beiderseitige Stauungspapille, träge Lichtreaktion der Pupillen, später linksseitige Abducensparese und Anästhesien im Bereich des 2. und 3. Trigeminusastes, links fehlte der Hornhautreflex. Das Zirbelsarkom, dessen Zellen weder Kerneinkerbungen noch Kerneinschlüsse zeigten, also nicht den Pinealzellen entsprachen, ragt in den 3. Ventrikel hinein, verlegt den Aquaeductus Sylvii, 3. Hirnkammer wie die Seitenventrikel sind stark erweitert, der Boden des 3. Ventrikels ist stark hypophysenwärts vorgewölbt.

Von einer abnorm starken Behaarung des Körpers sagt *Hückel* nichts, hebt aber hervor, daß keine Vergrößerung der Geschlechtsorgane bemerkt wurde. Die Beobachtung lehrt, daß bei erhaltenem Zirbelrest ein von der Zirbel ausgehendes Sarkom trotz Ausdehnung im 3. Ventrikel, trotz Vorwölbung des Ventrikelbodens ohne Zeichen eines Hypergenitalismus geblieben ist. Im

Zirbelrest sind typische Pinealzellen vorhanden, eine vollständige Aufhebung der Zirbeltätigkeit kann nicht vorgelegen haben. Ich lege aber weniger Wert auf diese Feststellung als auf die Tatsache einer gewissen Überdehnung der Stellen, an denen wichtige vegetative Centren gelegen sind; der Fall ist deshalb nicht ganz auszuwerten, weil eine histologische Untersuchung der Keimdrüsen offenbar unterblieben ist.

Von Melanomen der Zirbel kenne ich nur die Beobachtung von *Ogle* (Melanosarkom, 32jährige Frau), besondere Zirbelzeichen fehlten, ebenso bei den erwähnten Sarkomen. Gliome der verschiedensten Art sind in der Zirbel im Vergleich zu den bisher genannten Geschwulstformen etwas häufiger. Wenn ich unter Ausschaltung der Fälle, bei denen die Zirbel als Ausgangspunkt fraglich ist, mit Einschluß der zusammengesetzten Gewächse *Marburgs* die Mitteilungen überblicke, so sind 25 Gliome bekannt; soweit feststellbar betreffen 17 das männliche, 5 das weibliche Geschlecht. Dabei handelt es sich um zellreiche und faserreiche Gliome, Spongioblastome, ependymale Neurogliome und Neuro-epithelio-Gliome[1], Gangliogliocytome[1]. Auf Zeichen der Frühreife oder des Hypogenitalismus mag in den Mitteilungen aus früherer Zeit nicht genügend geachtet worden sein.

Frühreife wird von *Raymond* und *Claude* bei einem 10jährigen Knaben beschrieben, der 138 *cm* groß war bei 38 *kg* Körpergewicht, Schambehaarung wie ein 14- bis 15jähriger Knabe zeigte. Die Hoden waren aber in ihrer Entwicklung nicht dem Lebensalter voraus und die Verfasser führen dies zunächst auf einen Druck auf den Hirnanhang zurück, hervorgerufen durch einen mit dem Zirbelgliom verbundenen starken Hydrocephalus. Ein 12jähriger Knabe, den *Lereboullet, Maillet* und *Brizard* eingehend klinisch untersuchen konnten, hatte doppelseitige Stauungspapille, erhöhten Liquordruck, vertikale Blicklähmung. Er starb unter zunehmender Abmagerung. Ein Jahr vor dem Tode war das starke Körperwachstum aufgefallen (Körperlänge 149 *cm*), die Geschlechtsorgane boten eine besondere Entwicklung dar, die Schamgegend war behaart. Bei der Sektion fand sich ein Neuroepitheliogliom der Zirbel von beträchtlicher Größe, welches den 3. Ventrikel ausfüllte, durch Kompression des Aquaeductus zur starken Erweiterung der Seitenventrikel geführt hatte.

Hier hatten die mit Frühreife verbundenen Zirbelgliome sich zugleich in den 3. Ventrikel hinein ausgedehnt, ähnlich wie in den Fällen von *Schmalz* und von *Schmid*, bei welchen aber die Zirbel nicht verändert gewesen war. Ich schließe eine eigene 1920 veröffentlichte Beobachtung an, die, mit genitaler Hypertrophie verbunden, bisher die einzige dieser Art geblieben ist. Die Zirbel war vollständig zerstört durch ein Gliom (Spongioblastom), welches auf die Lamina quadrigemina übergegriffen hatte.

Die große Geschwulst drückt den Aquaeductus Sylvii zusammen, dehnt sich etwas in den 3. Ventrikel hinein aus, verdrängt aber besonders nach hinten das Kleinhirn; sie liegt unter der Tela chorioidea (Fig. 44). Die Hirnkammern sind erweitert, der Zwischenhirnboden ist wenig ausgebuchtet. Der 35jährige Mann, 174 *cm* lang, war etwas fett, die Körperbehaarung auffallend stark, die Entwicklung der äußeren wie inneren Genitalien eine übermäßige, beide Nebennieren wogen 14 *g*, beide Hoden 73 *g*, sie zeigten eine sehr lebhafte Spermiogenese.

Es scheint mir unzweifelhaft, daß hier ein Hypergenitalismus bei einem die Zirbel zerstörenden, nicht von den Pinealzellen ausgehenden Gewächs vorliegt.

[1] Neue Fälle von Zirbelgliom sind von *Haldeman* mitgeteilt worden, der in seiner Arbeit auch eine Statistik der Zirbelgewächse gibt (vgl. hierzu S. 292), von *Horrax* und *Bailey*, von *Derman* und *Kopelowitsch* (1929), *Schmincke* (1929) und von *Pawlitzky* (1929). Von 22 Fällen ist das Geschlecht angegeben.

Die Erweiterung des 3. Ventrikels ist keine stärkere, als man sie auch sonst bei Hydrocephalus unabhängig von Geschwülsten und ohne Zeichen genitaler Hypertrophie oft findet. Die klinischen Störungen wiesen auf eine Mittelhirnschädigung hin; während Stauungspapille fehlte, waren doppelseitige Lähmungen im Bereich des Oculomotorius, des Trochlearis und des Abducens vorhanden. Ich bin geneigt, zwischen dem Hypergenitalismus und dem in der Zirbel lokalisierten Gewächs einen ursächlichen Zusammenhang anzunehmen und finde dafür eine Stütze in der Tatsache, daß auch *Goldzieher* (s. Zirbelsarkome) bei völlig fehlendem Zirbelgewebe bei einem 16jährigen Menschen neben abnorm starker Behaarung eine Hodenhypertrophie fand[1]. Dieser Fall steht an der Grenze der Pubertas praecox und pineal bedingtem Hypergenitalismus, während es sich in meiner Beobachtung um die Auswirkungen einer Ausschaltung der Zirbeltätigkeit

Fig. 44.

Gliom der Zirbel ohne Eindringen in den 3. Ventrikel. 35jähriger Mann mit Hodenhypertrophie. Fall 1, *Berblinger*, publ. 1920.

nach bereits eingetretener Geschlechtsreife handeln würde. Geht auch aus der schon genannten Mitteilung von *Askanazy* und *Brack* hervor, daß sich die pineale Frühreife nicht immer zum Hypergenitalismus weiter entwickelt, so muß doch auf das Vorkommen eines Hypergenitalismus bei Zirbelgewächsen mehr als bisher geachtet werden, und daß ein solcher vorkommt, das glaube ich aus meiner eigenen Beobachtung, auf die ich nochmals zurückkommen werde, entnehmen zu können.

Beim Abschluß der Besprechung der Gewächse aus Glia und aus Nervengewebe mag hier noch auf solche Formen hingewiesen werden, die durch eine blastomatöse Wucherung der Randgeflechtszellen entstehen. Würde es sich bei diesen Elementen nur um einen besonderen Gliatypus handeln, so wären sie also hier zu besprechen. Da es sich aber nach *Walter* um nervöse Zellen handelt, die jedoch nur in der Zirbel vorkommen, so bringe ich die Gewächse bei den Pinealzellentumoren. Es ist zu fordern, daß künftig alle Zirbelgeschwülste wenigstens mit der Methode zur Darstellung der Randgeflechtsfasern untersucht werden,

[1] *Schmincke* hat ebenfalls bei einem 52jährigen Mann mit Gangliogliocytom der Zirbel eine geringe Hodenhypertrophie (Gewicht etwa 36 *g*) festgestellt (M. med. Woch. 1929, 40. Vorläufige Mitteilung).

ganz gleich wie man diese Elemente beurteilt. Meine eigenen Beobachtungen habe ich mit dieser Methode nachuntersucht, ohne meine früheren Diagnosen ändern zu müssen.

Die zusammengesetzten Geschwülste der Zirbel, welche nach *O. Marburg* eine charakteristische Gewächsform dieses Organs sind, verhalten sich im Wachstum wie die Gliome, alle ihre Bestandteile entstammen dem äußeren Keimblatt, und diese zusammengesetzten Geschwülste stehen nach *Marburgs* Meinung den Krebsen sehr nahe. Der Name ist gewählt nach dem geschichteten Aufbau, wobei Zirbelzellen, Ependymzellen und Plexusepithelien, schließlich Glia übereinander Lagen bilden. Das vorhandene Zirbelgewebe könnte funktionell noch eine Bedeutung haben und damit bildet diese besondere Gewächsform den Übergang von den Gliomen zu den Adenomen und Krebsen der Zirbel. Das 9jährige Kind, bei welchem *Marburg* eine zusammengesetzte Zirbelgeschwulst beobachtete, zeigte eine auffallende Fettsucht, welche zwar auch durch eine Schädigung der Centren am Zwischenhirnboden bedingt sein könnte, von *Marburg* aber doch auf die Zirbelaffektion bezogen wird. Manche Zirbelgewächse, die als Sarkome oder Gliome beschrieben worden sind, dürften nach *Marburg* zu diesen zusammengesetzten Geschwülsten gehören, diese wären also nicht so selten.

## Pinealome.

Unter dem Namen Pinealome fasse ich die Adenome und Carcinome der Zirbel zusammen, wobei durch eine Unterscheidung benigner und maligner Formen dem Adenom- und Carcinombegriff entsprochen werden kann. Bei den Pinealomen handelt es sich um eine Wucherung der Pinealzellen, also nicht der Gliaelemente, und wir müssen fordern, daß in den Geschwulstzellen Kernformen, Kerneinschlüsse, Bilder der Kernexcretion nachweisbar werden. Wie gesagt, kommen Kerneinschlüsse sowohl in den fortsatzlosen Pinealzellen vor, deren Existenz von anderen angeweifelt wird, wie in den Randgeflechtszellen, in Zellen nervöser Art (*Walter*). Aber nicht in allen Pinealomen sind die für die Pinealzellen eigentümlichen Kernbilder vorhanden, was sich aus der mangelhaften Reifung der Gewächszellen erklären läßt. In solchem Falle bleibt also der Nachweis, daß es sich um eine Wucherung von Pinealzellen handelt, unsicher, die Bezeichnung Pinealom kann, streng genommen, dann nicht mehr Anwendung finden.

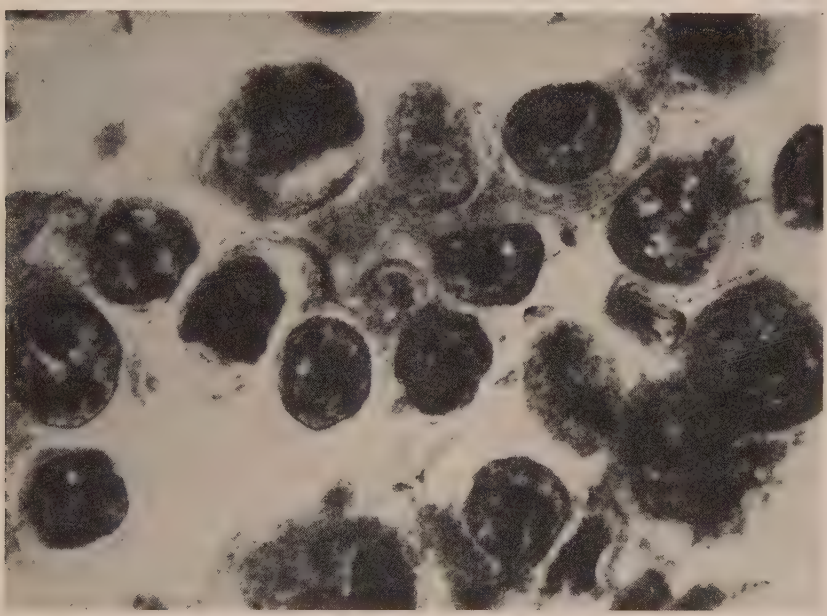
Um ein Pinealom mit fortsatzhaltigen Zellen (Randgeflechtszellen) handelt es sich in einem von *Rosenfeld* klinisch untersuchten Fall. Ein 10jähriger Knabe zeigte seit einigen Monaten neben Zeichen allgemeinen Hirndrucks mydriatische, reflektorische Pupillenstarre, isolierte, konjugierte Blicklähmung nach oben und Stauungspapille beiderseits. In seiner Intelligenz war das Kind seinem Alter voraus, bot keine sonstigen Frühreifezeichen. *Liebert* berichtet über den Sektionsbefund, die Zirbelgeschwulst besteht aus Pinealzellen von unreifem Typus, aus Pinealzellen mit Fortsätzen und die Kerne weisen typische Kerneinschlüsse auf, *Liebert* nennt das Gewächs Pinealom.

Bei zwei anderen Adenomen (*Mayer,* 24jähriger Mann, *Uemura,* Geschlecht nicht angegeben) fehlten ebenfalls Zirbelsymptome, ebenso bei 11 Pinealomen, die teils dem embryonalen, teils dem ausgereiften Typus angehören, welche *Horrax* und *Bailey* mitteilten. Um ein gutartiges, nicht infiltrativ wachsendes Pinealom handelt es sich bei dem von *Matano* und *Matsuzawa* veröffentlichen Fall. Glia und Nervengewebe sind nicht am Aufbau des

Gewächses beteiligt, dieses besteht aus kleinen runden Zellen. Die Geschwulst liegt über der Mittelhirndecke, starker Hydrocephalus ist vorhanden. Die Hoden des 23jährigen Mannes zeigten eine „leichte Herabsetzung" der Spermiogenese. Ein ähnliches Verhalten der Hoden bei mäßig vermehrten Zwischenzellen erwähnt *Löwenthal* bei einem malignen Adenom in der Zirbel eines 23jährigen sehr fetten Mannes. Hier waren der 3. Ventrikel und der Recessus infundibularis durch Hydrocephalus hochgradig erweitert. Die Ähnlichkeit des Gewächses mit der Zirbel des Neugeborenen wird hervorgehoben, die Fettsucht auf einen „Hyperpinealismus" zurückgeführt. *Mankowsky* und *Smirnow* fanden bei einem aus beiden Formen von Pinealzellen bestehenden Pinealoblastom keine endokrinen Störungen, sie sagen aber nichts über den Habitus und das mikroskopische Bild der Hoden.

*Löwenthal* nimmt also offenbar eine Funktion von seiten der Geschwulstzellen an. Zirbelkrebse (maligne Pinealome) sind bisher vier bekannt, durchweg bei Männern, dabei wird die von *Hempel* beobachtete schwere Kachexie durch die Zerstörung der Zirbel erklärt.

Fig. 45.



Fortsatzlose Pinealzellen aus einem Zirbelkrebs. In den Kernen Kerneinschlüsse und verschiedene Stadien der Kernexcretion. Protargolmethode *Walters*. Fall 2 *Berblinger*. Mikrophotogramm, 1400fach vergrößert.

Über einen metastasierenden Zirbelkrebs habe ich 1925 berichtet.

Die Geschwulstzellen dieses malignen Pinealoms sind fortsatzlos und entsprechen den beiden Formen reifer und unreifer Pinealzellen (*Krabbe, Josephy, Berblinger*) (Fig. 45). Ich verweise auf meine Arbeit, erwähne nur, daß die 20 *g* schweren Hoden des früher zeugungsfähigen Mannes geringe Degeneration des samenbildenden Epithels darboten, daß die Körperbehaarung eine recht starke war. Auf dem Wege des Liquor cerebrospinalis hatten sich Metastasen entwickelt wie bei den Plexuskrebsen. Ein ähnliches Ereignis nimmt auch *Stark* an, dessen Mitteilung dadurch interessiert, daß bei einem auffallend stark behaarten 25jährigen Mann, dessen Zirbel von Geschwulstmassen umgeben war (Krebs, Pinealom), Hodenatrophie, Diabetes insipidus und Adipositas auftraten, gleichzeitig mit einer Metastasenentstehung am Boden des 3. Ventrikels durch den Liquor. Etwas Ähnliches vermute ich für den durch *Kutscherenko* veröffentlichten Fall (17jähriger Mann), obwohl nach der Beschreibung nicht ganz klar ist, ob ein Pinealom oder ein ependymales Gliom vorliegt.

Zu der Deutung *Kutscherenkos* habe ich mich andernorts geäußert (*Berblinger* [1926]).

Ein mit Pubertas praecox und Spermiogenese in den Hoden verbundenes Pinealom bei einem 9jährigen Knaben erwähnen *Horrax* und *Bailey*. Die Histologie des Pinealoms ist mir nicht bekannt. Ob es sich bei der sicher nicht teratoiden epithelialen Zirbelgeschwulst eines 11jährigen Knaben mit sicherer Pubertas praecox um ein Pinealom handelt (Fall *Huebschmann-Frank*), ist nicht sicher. Dagegen dürfte ein solches vorliegen im Falle von *Johann Béla* (7jähriger Knabe mit somatisch-sexueller Frühreife).

Auf die Pinealome bin ich ausführlich eingegangen, weil sie für die Frage nach der Funktion der Zirbel bedeutsam sind, ist doch hier immerhin die Annahme statthaft, daß von den Geschwulstzellen noch eine ähnliche, vermutlich inkretorische Wirkung ausgehen könnte wie von den normalen Pinealzellen. Bei ausgereiften Pinealomen scheint bisher Frühreife wie Hypergenitalismus auch nicht beobachtet zu sein, die Fälle *Horrax* und *Bailey* I, *Huebschmann-Frank* sind unsicher, weil die Pinealomnatur der Zirbelgewächse nicht ganz feststeht, im Falle *Béla Johanns* handelt es si h um eine unreife Pinealomform. Die Keimdrüsen boten bei ausgereiften Pinealomen eher eine Atrophie als eine Hypertrophie, eine gewisse Fettsucht ist angedeutet und der Habitus nähert sich etwas dem Bilde der Dystrophia adiposo-genitalis. Es kann zunächst aber nicht entschieden werden, ob dieses Bild durch den begleitenden Hydrocephalus, durch die Ausbreitung der Gewächse innerhalb der dritten Hirnkammer und eine dadurch hervorgerufene Schädigung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems bedingt wird, oder ob man eine erhöhte, die Entwicklung und Ausprägung der Geschlechtsmerkmale verzögernde Wirkung eines besonderen Zirbelinkretes annehmen darf. Es heißt eben jeden einzelnen Fall vorsichtig abwägen und wir müssen uns vor allzu billigen Erklärungen hüten; denn bei der geringen Kenntnis über die Bedeutung der Zirbel bleibt es letzthin nur Vermutung, wenn man den Zellen der Pinealome eine Sekretion zuschreiben will. Hervorheben muß ich schließlich, daß auch die Pinealome vornehmlich beim männlichen Geschlecht festgestellt worden sind.

**Literatur:** *Berblinger,* Zur Frage der genitalen Hypertrophie bei Tumoren der Zirbeldrüse. Virchows A. **1920**, Beiheft 227; Zur Kenntnis der Zirbelgeschwülste (primärer Zirbelkrebs mit Metastasen). Zt. f. Neur. **1925**, XLV; Bemerkungen über die Zirbelgeschwülste. Zbl. f. Path. **1926**, 38. — *Bienstock,* Über einen Tumor der Zirbeldrüse. Schweiz. med. Woch. **1926**, 56. — *Derman* u. *Kopelowitsch,* Zur Kenntnis der Zirbeldrüsengeschwülste. Virchows A. **1929**, 273. — *Giebel,* Über primäre Tumoren der Zirbeldrüse. Frkf. Zt. f. Path. **1921**, 25. — *Goldzieher,* Über eine Zirbeldrüsengeschwulst. Virchows A. **1913**, CCXIII. — *Haldeman,* Tumors of the pineal gland. A. of Neur. a. Psych. **1927**, 18. — *Horrax* and *Bailey,* Tumor of the pineal body. Arch. of Neurol. a. Psych. **1925**, XIII (ref. Endocrinology). — *Hückel,* Ein Fall von Sarkom der Zirbeldrüse. Virchows A. **1928**, 269. — *Kutscherenko,* Tumor glandulae pinealis. Zbl. f. Path. **1926**, 37. — *Lereboullet, Maillet, Brizard,* Un cas de tumeur de l'épiphyse autopsie. Bull. de la soc. de Pédiatrie de Paris 19 février **1921**. — *Liebert,* Über Epiphysentumoren. D. Zt. f. Nerv. **1929**, CVIII. — *Mankowsky* u. *Smirnow,* Ein Beitrag zur Klinik und Anatomie der Geschwülste der Zirbeldrüse. Zt. f. d. ges. Neur. **1929**, 121. — *Marburg,* Normale und pathologische Histologie der Zirbeldrüse. Arb. a. d. Neur. Inst. Wien **1908**, XVII, 2. — *Matano* u. *Matsuzawa,* Ein Fall von Epiphysentumor. Transact of the Japanese Path. Soc. **1925**, XV. — *Pawlitzky,* Zwei Fälle von plötzlichem Tod durch seltene Hirntumoren. Med. Kl. **1929**, 45. — *Raymond* et *Claude,* Les tumeurs de la glande pinéale chez l'enfant. Bull. de l'académie de méd. Paris, März **1910**. — *Rosenfeld,* Symptomatologie der Mittelhirnerkrankungen. M. med. Woch. **1929**. — *Stark,* Tumor der Glandula pinealis und des Hypophysisgebietes. A. f. Psych. **1928**, LXXXII.

Ich komme zur letzten Gruppe primärer Zirbelgeschwülste, zu den

## Teratomen.

Ektodermale, entodermale, mesodermale gewebliche Bildungen, Bestandteile aller drei Keimblätter in organähnlicher Anordnung kommen in diesen Mischgeschwülsten vor, auf deren histologischen Bau im einzelnen hier nicht einzugehen ist. Die Chorionepitheliome der Zirbel (Fall *Askanazy*) können zu dieser Gruppe mitgerechnet werden. *Fukuo* hat bis zum Jahre 1914 unter 57 Zirbelgeschwülsten des Schrifttums 13 Teratome gefunden; rechnet man noch die teratoiden Gewächse hinzu, so erhöht sich die Zahl; bis 1925 konnte ich das Verhältnis der Teratome und Teratoide zu den nichtteratoiden Gewächsen in Prozentzahlen mit 39 zu 60·9 angeben. Eine Kombination eines Teratoms mit einem Adenom — richtiger Pinealom — liegt in der Mitteilung *Klapproths* vor. Neue Beobachtungen von Teratomen der Zirbel ohne Frühreife sind von *Dolmetsch* und *Lanz* gemacht worden. Soweit ich das Schrifttum übersehe, sind bis 1929 27 Fälle von Teratomen und teratoiden Gewächsen der Zirbel veröffentlicht, davon betreffen 26 das männliche, 1 das weibliche Geschlecht[1]. Von den 26 männlichen Individuen sind 21 jünger als 17 Jahre, 6 wenige Jahre älter, in 9 Fällen fanden sich deutlich Zeichen der Pubertas praecox, in 2 Fällen war nur Bartbildung oder Schambehaarung zu finden. Man muß also zunächst den Eindruck gewinnen, daß bei den Teratomen und Teratoiden besonders häufig die vorzeitige geschlechtliche Entwicklung auftritt und dies hat anfänglich *Askanazy* mitbestimmt, einen von dem embryonalen Gewebe in Mischgeschwülsten und auch in anderen Gewächsen ausgehenden wachstumsanregenden Einfluß anzunehmen. Schon früher habe ich darauf hingewiesen, daß Teratome gerade im Kindesalter in Erscheinung treten, wo die Zeichen einer Pubertas praecox allein bemerkbar werden können, während für alle Geschwülste der Zirbel, die sich erst im späteren Lebensalter entwickeln, nur die schon oben genannte genitale Hypertrophie gegebenenfalls noch offenbar werden kann. Es sind auch 6 Fälle bei Knaben unter 16 Jahren bekannt, bei denen das Zirbelteratom nicht mit Frühreife verbunden war.

Eine Gegenüberstellung der nichtteratoiden Gewächse zu den Teratoiden unter Berücksichtigung des Lebensalters ergibt folgendes Bild:

| | Geschlecht | | Geschlecht nicht festzustellen | Alter in Jahren | |
|---|---|---|---|---|---|
| | männlich | weiblich | | unter 17 | über 17 |
| Sarkome, einschließlich Melanome, 18 Fälle | 16 | 1 | 1 | 5 | 12 |
| Fibrome, 1 Fall | 1 | – | – | – | 1 |
| Gliome, zusammengesetzte Geschwülste, 25 Fälle | 17 | 5 | 3 | 6 | 16 |
| Pinealome, 26 Fälle | 15 | – | 11 | 5 | 10 |
| Teratome, Teratoide, 27 Fälle | 26 | 1 | – | 21 | 6 |

[1] Der Begriff Teratom wurde hier absichtlich sehr weit gefaßt.

Im ganzen sind es 97 Gewächse, mit größter Wahrscheinlichkeit als primäre Gewächse der Zirbel anzusehen. Davon habe ich bei 82 Fällen das Lebensalter feststellen können. Unter diesen 82 Fällen mit bekanntem Lebensalter sind 55 Nichtteratoide, 27 Teratoide der Zirbel, während aber bei der ersten Gruppe 16 Fälle Individuen betreffen, die jünger als 17 Jahre sind, 39, die älter als 17 Jahre sind, kommen auf die Gruppe der Teratoide 21 Individuen unterhalb des 17. und nur 6 oberhalb des 17. Lebensjahres. Das häufige Vorkommen von Pubertas praecox bei Zirbelteratomen ist also unter diesen Gesichtspunkten zu bewerten. Frühreife ist aber bei nichtteratoiden und bei teratoiden Zirbelgewächsen festgestellt, wie erwähnt aber auch bei Tumoren des 3. Ventrikels neben einer völlig unveränderten Zirbel. Ganz auffallend ist die unterschiedliche Häufigkeit von Zirbelgeschwülsten bei den beiden Geschlechtern; von den 97 Fällen verfüge ich bei 82 über entsprechende Angaben, so kommen auf diese 82 Zirbelgewächse 75 bei männlichen und nur 6 bei weiblichen Individuen vor, oder in Prozentzahlen ausgedrückt 91·47 : 8·53[1].

*Haldeman,* dem gerade die amerikanische Literatur vollständig erreichbar gewesen sein dürfte, führt in einer Zusammenstellung 113 Fälle von mikroskopisch untersuchten „Zirbeltumoren" an, rechnet aber dazu auch die Cysten (14 an der Zahl) und Hyperplasien (4 an der Zahl). Zieht man diese Gruppen von Veränderungen ab, so bleiben 95, während ich 97 primäre Zirbelgewächse berechne unter Verwendung von Fällen, die *Haldeman* nicht bekannt gewesen sein können. Von 102 Fällen konnte *Haldeman* das Geschlecht feststellen, und so findet er eine Beteiligung des männlichen Geschlechts 78mal, eine solche des weiblichen Geschlechts 24mal. Da er sich aber, wie gesagt, in seiner Berechnung nicht auf die echten Gewächse beschränkt, so dürfte die scheinbar stärkere Beteiligung des weiblichen Geschlechts dadurch genügend erklärt sein.

Zum Schluß dieses Abschnittes muß ich ausdrücklich hervorheben, daß bis jetzt kein Fall von Frühreife beim weiblichen Geschlecht zusammen mit einem Zirbelgewächs beobachtet werden konnte und die drei erwähnten Fälle von Pubertas praecox bei Geschwülsten des 3. Ventrikels ohne Zirbelveränderung (*Schmalz, Horrax* und *Bailey, Schmid*) betreffen ebenfalls nur Knaben. Frühreife bei Mädchen ist dreimal beobachtet worden, dabei handelte es sich um Hypoplasien der Zirbel, um mangelhafte Reifung derselben, einmal um ein Gumma.

### Zirbelgewächse bei Tieren.

Die Zirbel der Haustiere ist verschieden gestaltet, die Hunde- und Katzenepiphyse ist lanzett- oder kastanienförmig, das Organ erscheint beim Rinde und Schwein mehr langgestreckt, ist birnförmig beim Schaf, bei der Ziege und beim Pferd (*Trautmann*), beim Hund wie beim Pferd soll die Form recht wechselnd sein. Die Pferdezirbel ist mit 0·16 *g* etwa ebenso schwer wie die menschliche Epiphyse. Bei Haustieren hat *Trautmann* zuerst ein Adenom in der Ziegenepiphyse gefunden, das aus zum Teil stark vergrößteren Pinealzellen bestand. Eine 25 *g* schwere Zirbelgeschwulst beim Zebra, welche zum Teil als Adenom, zum Teil als Adenosarkom bezeichnet wird, untersuchte *Vermeulen,* das 22 Jahre alte Tier war seit langer Zeit auf dem linken Auge blind.

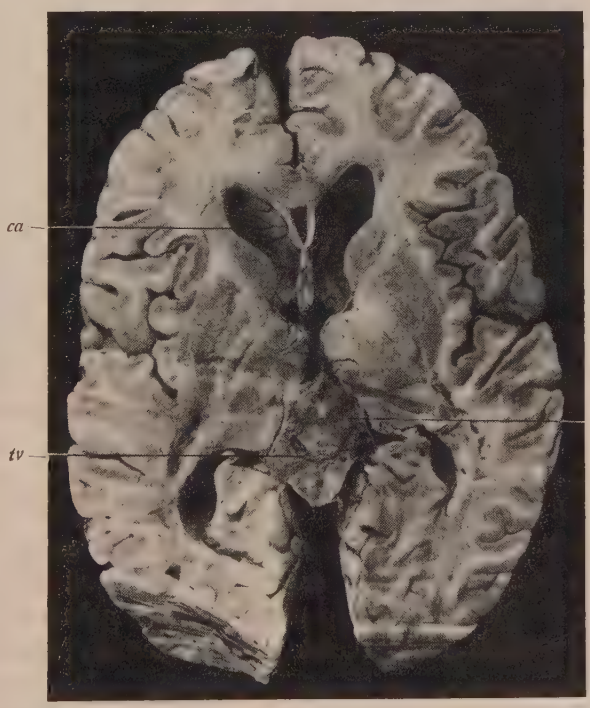
[1] Wenn *B. Aschner* im Handbuch der inneren Sekretion noch die Zahlen wiedergibt, daß auf 43 Zirbelgewächse beim männlichen Geschlecht 13 beim weiblichen Geschlecht kommen, so sind diese Zahlen längst nicht mehr gültig, sie müssen vielmehr 75 : 7 lauten, d. h. nicht mit $^1/_3$, sondern höchstens mit $^1/_{10}$ ist das weibliche Geschlecht beteiligt.

**Literatur:** *Trautmann,* Drüsen mit innerer Sekretion. Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. III. Berlin 1924. — *Vermeulen,* Epiphyse und Epiphysentumoren bei Tieren. Berl. tierärztl. Woch. 1925, 44.

### b) Topographie der Zirbelgewächse.

Für die Deutung der Lokalsymptome wie der Erscheinungen des allgemeinen Hirndrucks, welche wir bei den primären Zirbelgeschwülsten beobachten können, ist die Kenntnis ihrer Lage und ihrer Ausbreitung von Wichtigkeit. Kennzeichnend für die primären Zirbelgewächse ist ihre Lage unterhalb der Tela chorioidea, die sich auch über große Tumoren ausspannt, ohne mit diesen verbunden zu sein, sofern sie eben nicht infiltrativ wachsen. In solchem Falle kann man auch wahrnehmen, daß die Geschwulst ähnlich wie die nichtvergrößerte Zirbel durch die Zirbelstiele mit der Gegend der hinteren Commissur zusammenhängt und sich von den Vierhügeln abheben läßt. Nicht selten findet man bis walnußgroße Gewächse, welche sich weit nach hinten über beide Vierhügelgruppen ausdehnen, das Kleinhirn nach hinten verdrängen, ohne sich gleichzeitig gegen den 3. Ventrikel zu auszubreiten. Bei solcher Ausdehnung wird die Vena magna Galeni zusammengedrückt und dadurch eine venöse Hyperämie des Gehirns herbeigeführt. Selbst bei umfangreichen Neubildungen ist der Aquaeductus keineswegs immer von oben nach unten zusammengepreßt, wo dies der Fall ist, kommt es in der Regel zur erheblichen Erweiterung des 3. Ventrikels wie der Seitenhirnkammern. Andere Gewächse destruktiver Natur greifen schnell auf die Tela chorioidea und die Pia über, umwachsen die Venen der Pia, in denen Thrombosen entstehen (Fig. 46). Die Vierhügel werden von dem Tumorgewebe durchwachsen und dieses kann in den Aquaeductus Sylvii einbrechen. Dann ist eine Metastasenbildung durch Verschleppung von Geschwulstzellen mit dem Liquor im Gebiet des gesamten Subarachnoidealraumes möglich, wie ich das bei Zirbelkrebs in der Cauda equina beobachtet habe (Fig. 47), oder aber die Geschwulstzellen gelangen in den Liquor der Hirnkammern. Ferner erreichen manche Zirbelgewächse frühzeitig den Hohlraum des 3. Ventrikels und dehnen sich vornehmlich

Fig. 46.




Horizontalschnitt durch das Gehirn. Ansicht der oberen Hälfte. Zirbelkrebs (*zk*), thrombosierte Vene (*tv*), erweiterte Vorderhörner (*ca*) der Seitenventrikel (*Berblinger*, Fall 2).

in diesem aus (Fig. 48). Bei allen diesen Ereignissen kann es möglich sein, durch die Untersuchung des Liquors in diesem Geschwulstzellen nachzuweisen und so die Diagnose Zirbelgewächs wahrscheinlich zu machen oder durch den Nachweis von Kernkugeln in den Zellen sicher zu gestalten. Endlich heben größere Zirbelgewächse, vor allem die mehr kleinhirnwärts-entwickelten, den Balken nach oben und man sieht diese Balkenspannung und Balkenvorwölbung, welche sich vor allem auf den Balkenwulst erstreckt, schon wenn man die Großhirnhemisphären nur wenig über dem Balken auseinanderschiebt. Bei der intraventrikulären Ausdehnung der Geschwülste wird seitlich das Pulvinar beider Sehhügel abgeflacht und je nach der Größe des Gewächses die Commissura media mehr weniger gedehnt, schließlich können Geschwulstzapfen bis in den Recessus infundibularis vordringen. Ein Übergreifen der Geschwulst, an denen man oft zapfenförmige Fortsätze findet, auf die Substanz der Sehhügel, auf die Ventrikelwand selbst kommt nur bei infiltrativ wachsenden Geschwulstformen vor, also bei den Gliomen, den Neuroepitheliomen, den Sarkomen und malignen Pinealomen. Die Teratome sind dagegen meist gut abgegrenzt und wären in dieser Hinsicht am ehesten zu entfernen. Mitunter ist es ganz unmöglich, zu sagen, ob eine primäre Geschwulst der Zirbel vorliegt oder eine Neubildung der Vierhügelgegend, des Plexus chorioideus, des Balkens die Zirbel umschlossen und auf diese übergegriffen hat. Die Zirbel kann scheinbar ganz in dem Gewächs aufgegangen sein und schließlich gelingt es doch, das Organ in jener mikroskopisch nachzuweisen. Da aber die Zirbel — soweit wir dies heute sagen dürfen — kein lebenswichtiges Organ ist, Gehirntumoren, besonders aber die in der Vierhügelplatte lokalisierten stets eine sehr ernste Erkrankung bedeuten, so ist es praktisch belanglos, ob die Zirbel operativ mit entfernt werden müßte oder nicht.

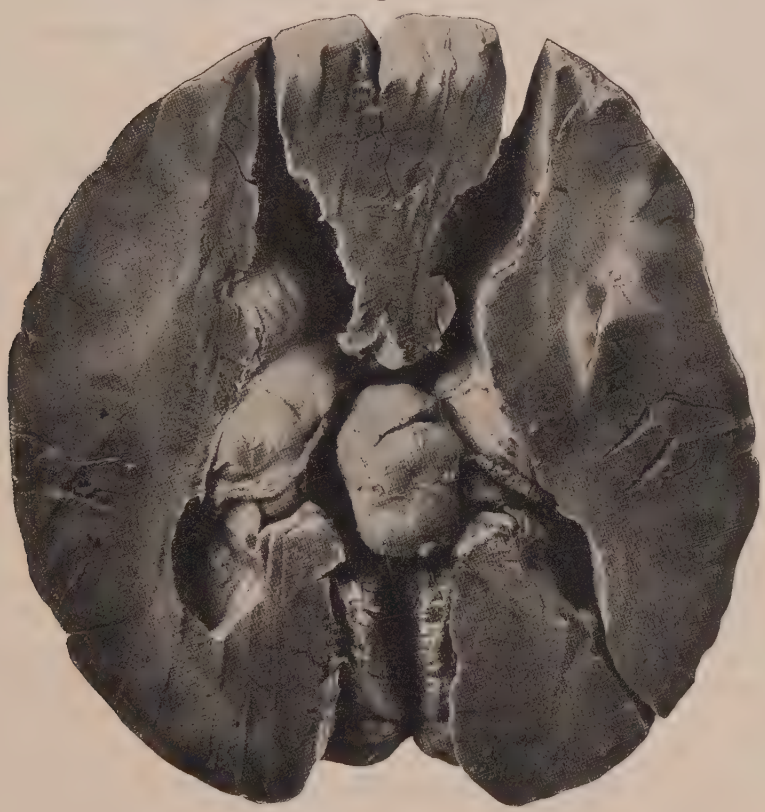
Fig. 47.

Lumbal- und Sakralmark mit Cauda equina. Dura (*d*) eröffnet. In der Leptomenix Tumormetastasen im Bereich des Lumbalmarks (*lm*) und in der Cauda equina (*ce*). Verdickte Nerven (*sep.*). Fall *Berblinger* 2 Zirbelkrebs mit Metastasen.

Die Entwicklung der Gewächse zwischen Balkenwulst und Vierhügelplatte, die damit einhergehende Kompression der Vena magna Galeni führt zu klinischen Symptomen, wie sie bei Schädigungen dieser Hirnbezirke bekannt sind. Die Verlegung des Aquaeductus Sylvii hat einen Hydrops der 3. Hirnkammer wie der Seitenkammern zur Folge, der Untergang der Zirbel würde aber auch zur Störung der Liquorregulation führen können, schreiben doch manche diese physiologische Rolle der Zirbel zu und erblicken in der Atrophie der Zirbel eine der Ursachen für den Hydrocephalus hypersecretorius (*O. Förster*). Die im 3. Ventrikel sich

ausdehnenden Zirbelgewächse schädigen durch Druck die Thalami optici, den hinteren oberen Abschnitt dieser Hirnkammer und die Aquaeductusgegend; Orte, die als Centren für die Auslösung von Somnolenz und Sopor gelten (*Förster*). Die Commissura posterior habe ich in meinen eigenen Beobachtungen nicht durch den Tumor ergriffen gefunden, ein Druck auf das Subcommissuralorgan ist aber wohl zu erwarten. Wird der Boden des 3. Ventrikels unmittelbar durch die Gewächse erreicht oder indirekt durch einen starken Hydrocephalus

Fig 48.



Zirbeladenom, den 3. Ventrikel ausfüllend. (Fall 3, *Uemura*.)

internus schwer geschädigt, so sind Erscheinungen möglich, welche wir als Dystrophia adiposo-genitalis kennen. Bei der Autopsie muß stets genau auf die genannten Stellen geachtet werden, und jedesmal muß auch der Zwischenhirnboden mikroskopisch untersucht werden zusammen mit Hypophysenstiel und ventralem Hirnanhang. Bei größeren Zirbeltumoren begegnen wir auch den anatomischen Zeichen einer intrakraniellen Drucksteigerung, besonders wenn gleichzeitig ein Hydrocephalus internus vorhanden ist. Das Gehirn ist ödematös, schwer, die Hirnwindungen sind breit und flach, die Sulzi schmal und eng. Schon bei der Entnahme des Gehirns fällt die Spannung der Dura auf, das Schädeldach zeigt an der Innenfläche deutliche Zeichen der Atrophie, die Kleinhirntonsillen sind in das Foramen occipitale magnum eingepreßt. Am Türkensattel ist der Eingang erweitert, an der hinteren Sattellehne, an den hinteren Processus

clinoidei ist ein Knochenschwund vorhanden, oft auch am Limbus spenoidalis und an den vorderen Processus clinoidei. Das sind bekannte Folgen, die auch im Röntgenbild zu erkennen sind und nicht allein bei suprasellar gelegenen Geschwülsten, sondern eben auch bei starkem Hydrocephalus sich einstellen.

Für die Erwägungen, ob es möglich ist, Zirbelgewächse operativ anzugehen, für die Beurteilung der Aussichten eines solchen Eingriffs ist es selbstverständliche Voraussetzung, die Topographie, das anatomische Verhalten der Zirbelneubildungen genau zu kennen. Auf das operative Verfahren selbst einzugehen, ist nicht meine Sache, ich erwähne nur, daß mehrere Wege angegeben sind, auf denen Zirbelgewächse erreichbar werden können, so nach *Nasetti* hinten um den Balken herum oder über das Tentorium zur Zirbelgegend oder der Falx entlang unter Durchtrennung des Balkens. *Tandler* und *Ranzi* geben einem Verfahren den Vorzug, bei welchem seitlich eingegangen wird, man erreicht unter Hochheben des Hinterhauptlappens das Tentorium und kann nach dessen Spaltung, ohne den Balken zu verletzen, an die Geschwulst herankommen. *Förster,* auf dessen Arbeit ich verweise, hat bisher dreimal die Vierhügelgegend operativ freigelegt; es handelt sich jedenfalls um seltene Eingriffe, die aber eben doch erfolgreich sein können (*Förster*).

**Literatur:** *Förster,* Das operative Vorgehen bei Tumoren der Vierhügelgegend. Wr. kl. Woch. **1928**, 28; Über die Nachbarschaftssymptome der Hypophysentumoren. Med. Kl. **1929**, 23. — *Nasetti,* Dell operabilità e della vie di accesso ai tumori della ghiandola pineale Policlinico **1913**, 20.

### c) Klinische Erscheinungen bei Zirbelgeschwülsten.

Die Störungen, welche bei den Zirbelgewächsen und den in der Epiphysengegend lokalisierten Tumoren auftreten, erklären sich zunächst aus der Schädigung des Mittelhirns, besonders der Vierhügelgegend, dann aus der Steigerung des Hirndrucks, weiter aus der Überdehnung des Zwischenhirnbodens durch inneren Wasserkopf oder durch die im 3. Ventrikel sich ausdehnenden Gewächse, endlich käme noch der Untergang der Zirbel selbst, d. h. die Aufhebung ihrer Funktion in Betracht, oder bei bestimmten Hyperplasien oder gewissen Pinealomen die Möglichkeit einer gesteigerten Zirbeltätigkeit. Das wären die eigentlichen Zirbelsymptome, die eben auf das Betroffensein der Epiphyse hinweisen könnten, und diese Zirbelsymptome bedürfen einer besonderen Würdigung. Nach *O. Marburg* hat man zu unterscheiden: Allgemeinsymptome, Nachbarschaftssymptome, die sich in mesencephale, pontobulbäre, cerebellare, thalamische gliedern, und die eigentlichen Zirbelsymptome; dazu möchte ich noch die Erscheinungen setzen, welche eben auf die Schädigung des Zwischenhirnbodens zu beziehen sind, in welchem wichtige vegetative Centren liegen, zu denen auch die Zirbel Beziehungen haben dürfte.

Kopfschmerzen treten vor allem bei Erwachsenen, die mit Zirbelgewächsen behaftet sind, recht frühzeitig auf, sie sind fast immer vorhanden, mitunter besonders stark in der Hinterhauptsgegend, sie nehmen beim Vorbeugen des Kopfes zu (*O. Marburg*), sind häufig verbunden mit Opisthotonus,

gleichzeitig ist oft Erbrechen vorhanden, seltener dagegen sind Schwindelanfälle und stärkere Abnahme der Pulsfrequenz. Somnolenz und deliröse Zustände bezieht *Marburg* auf den erhöhten Hirndruck, die geistige Trägheit und der Gedächtnisverlust sind vielleicht als Balkensymptome zu beurteilen. Die Schlafsucht könnte ebenfalls auf die Schädigung des hinteren oberen Abschnitts des 3. Ventrikels durch Tumordruck hinweisen. Vielfach sind tonisch-klonische Krämpfe beobachtet worden. Stauungspapillen lassen sich in den meisten Fällen nachweisen und es kann sehr schnell zur völligen Amaurose kommen. Die Stauungspapille wird häufig auf dem rechten Auge früher festgestellt als auf dem linken, kann aber überhaupt erst spät auftreten, bisweilen sogar ganz fehlen.

Die Nachbarschaftssymptome will ich hier nur in den wichtigsten Punkten besprechen, ihre Analyse bedarf einer besonderen neurologischen Schulung und muß in den einschlägigen Werken über topische Diagnostik der Gehirngeschwülste studiert werden. Eine Druckschädigung der Pyramidenbahnen im Bereich der Pedunculi cerebri äußert sich in Hemiplegien, Hemiparesen oder in Monoplegie, wobei die Sehnenreflexe eine Steigerung zeigen. Facialislähmung auf der gleichen Seite wäre ebenfalls auf die Pedunculusschädigung zu beziehen, während eine isolierte Facialislähmung eher als eine Kernläsion aufzufassen ist. Gangstörungen vom Typus der cerebellaren Ataxie treten bei Geschwülsten der Vierhügelgegend recht frühzeitig auf, die Kranken können auch nicht mehr stehen. *Marburg* ist geneigt, diese Ataxie nicht allein auf die Verdrängung des Kleinhirns zurückzuführen, sondern auch als Zeichen einer Dehnung des Balkens anzusehen, welcher ja tatsächlich durch die Geschwülste gedehnt und verdrängt wird. Derselbe Autor bezeichnet als kennzeichnend für die Zirbelgewächse Pupillendifferenz, wobei die rechte Pupille öfters weiter ist als die linke, dann träge Pupillenreaktion auf Lichteinfall wie bie Akkommodation oder Reaktionslosigkeit der Pupillen. Diagnostisch sehr wichtig ist eine Blicklähmung nach oben wie nach unten, wie sie jede Schädigung des vorderen Vierhügelpaares hervorruft, dazu kommen Lähmungen im Gebiet der Oculomotoriusäste, solche des Trochlearis und des Abducens, die nicht selten doppelseitige sind. Die Zerstörung der hinteren Vierhügel löst eine schwere Taubheit aus.

Bedenkt man, daß sich die Zirbelgeschwülste häufig im 3. Ventrikel ausbreiten, daß dabei nicht nur die Sehhügel ähnlich wie durch einen starken Hydrocephalus abgeflacht werden, sondern daß sich ein schädigender Druck auch auf die Regio subthalamica, auf die Gegend des Zwischenhirnbodens, damit auf den Nucleus supraopticus, paraventricularis, auf den Nucleus tuberis wie Nucleus mammillo-infundibularis geltend machen wird, so versteht man es, wenn Störungen der Wärmeregulation, des Wasserhaushaltes, des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels, der Genitalfunktionen gerade im 3. Ventrikel entwickelte große Zirbelneubildungen begleiten. Wissen wir doch, daß die genannten Kerne wichtige vegetative Centren (s. *Siegel*) darstellen, deren schwere Schädigung zum Bilde der Dystrophia adiposo-genitalis führt.

Von den kurz berührten Zeichen, die als Nachbarschaftssymptome, als solche allgemeinen Hirndrucks unterschieden wurden, ist bekannt, daß der Hirn-

druck sich oft recht spät erst einstellt. Die mitunter beobachtete Polyurie wird vermutlich nicht als direkte Folge der Zirbelschädigung zu bewerten, sondern auf die Läsion der Regio infundibularis zu beziehen sein (*Nakamura*), wo sich aber bei unverändertem Hypophysenzwischenhirnsystem ohne gleichzeitigen Hydrocephalus lediglich bei Krebsmetastasen in der Zirbel Diabetes insipidus zeigt (Fall von *v. Gierke*), reicht diese Deutung nicht aus. Die mehrmals bei Zirbeltumoren festgestellte Fettsucht, die als cerebrale Fettsucht aufzufassen ist, muß man meines Erachtens auch mit der Zerstörung der genannten vegetativen Centren in Zusammenhang bringen, sie ist wohl kaum ein eigentliches Zirbelsymptom.

Schon früher wurde von mir vielfach auf die überstürzte somatische wie sexuelle Entwicklung hingewiesen, die bei den verschiedensten Formen von Zirbelgeschwülsten sich einstellen kann, ferner bei Gummen und Hypoplasie der Zirbel gesehen worden ist, endlich als Folge der Zirbelentfernung bei den Vögeln fast stets sich einstellt, während dieser Eingriff für das Säugetier häufig ohne Folgen bleibt. Für diese Entwicklungsbeschleunigung, welche meist als Pubertas praecox bezeichnet wird, ist zutreffender die Benennung Makrogenitosomia praecox (*Pellizzi*[1]). Sofern nur die überstürzte geschlechtliche Reifung im Vordergrund steht, kann man auch von einer genitalen Hypertrophie sprechen, ein Name der besonders geeignet wäre für die Fälle von Zirbelschädigung bei Erwachsenen, die mit Hypergenitalismus verbunden sind (*Berblinger*).

Ein wirkliches Zirbelsymptom, d. h. ein sicherer Hinweis auf die gestörte, und zwar erheblich herabgesetzte Zirbeltätigkeit ist nach *Marburg* die genannte Makrogenitosomie oder, wie ich es für jedes Lebensalter anzunehmen geneigt bin, die genitale Hypertrophie. Daß sie lange nicht bei allen anatomischen Zirbelveränderungen zu stande kommt, wurde in früheren Abschnitten schon mehrfach gesagt; ihre Entstehung ist nicht allein an die Gewächse der Zirbel gebunden, sondern scheint bei allen mit Zerstörung der Pinealzellen verbundenen pathologischen Prozessen möglich zu sein, darauf deuten die früher erwähnten Fälle (*Askanazy* u. *Brack, O. Marburg*) hin. Da aber auch Frühreife bei cerebralen Affektionen vorkommt, nämlich bei Geschwülsten im 3. Ventrikel, während die Epiphyse selbst ganz unverändert ist, so verliert die Makrogenitosomie als Zirbelsymptom zweifellos, wenn nicht an Bedeutung, so doch an Zuverlässigkeit. Es wird also zunächst erforderlich sein, eine cerebrale und eine pineale Form der Frühreife zu unterscheiden, und Aufgabe des Klinikers wie des Pathologen bleiben, nachzuprüfen, ob sich diese Formen völlig gleichen oder im Verlauf wie in der Art der Frühreifezeichen zu unterscheiden sind. Diese Trennung in zwei Formen erscheint mir selbst dann nicht unbegründet, wenn solche Unterschiede sich nicht herausfinden lassen, kennen wir doch auch eine cerebrale und eine hypophysäre Form der Dystrophia adiposo-genitalis, die in mancher Hinsicht das Gegenstück zur genitalen Hypertrophie darstellt, während der pituitäre Infantilismus mit Zwergwuchs und der dyscerebrale Zwergwuchs (*Rössle*) der Makrogenitosomie gegensätzlich wären. Sichere Frühreifezeichen kommen aber nicht nur bei cerebralen Schädigungen bestimmter Mittelhirnbezirke oder der Zirbel vor,

[1] Vgl. *Askanazy*, Praecocitas psycho-somogenitalis.

sondern sind bekannt bei Hyperplasien der Nebennierenrinde wie bei Gewächsen, welche von dieser ausgehen (Hypernephrome) (Fig. 49), ferner bei manchen Hodengewächsen und bei einer vorzeitig einsetzenden Tätigkeit der Keimdrüse überhaupt. Dabei lasse ich die lediglich im Psychischen sich äußernde Frühreife ganz außer Betracht, sondern befasse mich nur mit den somatisch faßbaren Formen. Die genannten Formen sind also dadurch gekennzeichnet, daß inkretorische Organe, wie Nebennieren, Keimdrüsen, anatomische Veränderungen wie Hyperplasien oder bestimmte Gewächse dabei aufweisen, wenn man hierzu die Zirbel rechnen darf, auch diese, und zwar durchaus verschiedener Art, wobei wesentlich der Untergang von Zirbelgewebe wäre. Daneben gibt es aber noch Formen wie die cerebrale, bei welcher eine Mitbeteiligung der Zirbel vielleicht nicht auszuschließen ist, endlich eine, die man als primären Hypergenitalismus auffassen könnte. Damit ist freilich nicht viel anderes gesagt, als daß wir eine organische Grundlage nicht anzugeben vermögen, eine Frühreife, die man auch mit *J. Bauer* als die chromosomal-autochthone oder einfach durch den Erbanlagenbestand bedingte bezeichnen könnte. Auf diese Einzelfragen ist hier nicht weiter einzugehen, ich verweise auf *Leiners* Arbeit und auf die aus meinem Institut von *G. Termeer*.

Fig. 49.

Suprarenale Frühreife (Macrogenitosomia praecox), 6jähriges Mädchen (linksstehendes Kind, rechts ein gesundes, gleichaltriges Mädchen). Maligne Geschwulst der Nebennierenrinde operativ entfernt. (Beobachtung von *Ambročič* u. *Baar*, 1921.)

Um die Zeichen der Pubertas praecox — ich verwende den kürzeren Ausdruck — richtig zu beurteilen, ist eine Definition dieser erforderlich. Die Geschlechtsmerkmale setzen sich zusammen einmal aus der Art der Keimdrüsen, dann aus den inneren und äußeren Geschlechtswerkzeugen, ferner aus der Art der Körperbehaarung, der Fettgewebsverteilung, der Beckenform, der Brustdrüsenentwicklung, der Kehlkopfform, der Klangfarbe der Stimme, aus den Körperproportionen, dazu treten noch Unterschiede auf psychischem Gebiet (vgl.

*Poll*[1]). Jedenfalls kommen die Geschlechtsdifferenzen, wenn sie in der Anlage auch von der Keimdrüsennatur unabhängig sind (*Halban*), erst mit der Reifung dieser in der Regel zur vollen Ausprägung und Entfaltung; deshalb halte ich nach wie vor daran fest, daß für die Entscheidung, ob eine Pubertas praecox vorliegt, der Reifungsgrad der Keimdrüsen in erster Linie ausschlaggebend sein sollte. Nun ist es mir freilich bekannt, daß vorzeitige Mammaentwicklung bei Mädchen, Bartbildung bei Knaben, Scham- und Achselbehaarung bei beiden vorkommt, bisweilen bei eher unterwertigen, entwicklungsgehemmten als dem Lebensalter voraus entwickelten Keimdrüsen; aber in allen diesen Fällen bleibt streng zu prüfen, ob eine echte Entwicklungshemmung der Keimdrüsen vorliegt oder eine in ausgereiften Keimdrüsen entstandene Atrophie. Wissen wir doch, daß eine über das Physiologische hinaus gesteigerte Organtätigkeit sich besonders schnell erschöpft und in Atrophie endet.

Ich verstehe also unter Pubertas praecox oder körperlich-sexueller Frühreife eine dem Lebensalter vorauseilende Entwicklung der Keimdrüsen bis zu deren Reifung, begleitet von einer Ausprägung der Geschlechtsmerkmale, verbunden mit allgemein beschleunigtem Körperwachstum. Da diese ungewöhnliche Entwicklung eben in jungen Jahren schon einsetzen kann, so ist es verständlich, daß mit der Reifung der Keimdrüsen das Körperlängenwachstum auch vorzeitig aufhört. So werden also die vorzeitig sexuell gereiften Kinder kleinwüchsig, da sie aber auch dann in der geschlechtlichen Entwicklung ihrem Lebensalter etwas voraus sind, so halte ich es auch deshalb für begründet, im Bilde der Makrogenitosomia den Zustand der Keimdrüsen führend sein zu lassen. Bekannt ist auch, daß frühreife Kinder schnell altern, vorzeitig vergreisen.

Wenn ich die Pubertas praecox so auffasse, so übersehe ich nicht, daß eine vorzeitige Entfaltung lediglich derjenigen Geschlechtsmerkmale, die man fälschlich immer noch als sekundäre bezeichnet, wohl auch als Pubertas praecox gelten lassen muß, aber wenn es sich lediglich um ein vorzeitiges Auftreten von Scham- und Achselbehaarung handelt, wird die Abgrenzung gegen Anomalien der Körperbehaarung überhaupt unsicher, ein überstürztes Körperwachstum ohne Zeichen geschlechtlicher Reifung verdient jedoch nicht den Namen Pubertas praecox.

Auf die psychische Frühreife will ich bei der Schilderung der Kennzeichen der Pubertas praecox pinealer wie cerebraler Genese nur kurz hinweisen. Da die epiphysäre (pineale) Form bisher so vorwiegend bei Knaben, nur 3mal bei Mädchen, unter gleichzeitiger Nachprüfung des anatomischen Zustandes durch

---

[1] *Poll* hat mit Recht statt der fehlerhaften Trennung in primäre und sekundäre Sexusmerkmale folgende Einteilung vorgeschlagen:

1. Signa sexualia essentialia (Hoden bzw. Ovarien)
2. Signa sexualia accidentalia
   *a)* genital subsidiaria } somatica
   *b)* extragenitalia }
   *c)* psychica.

die Autopsie zur Beobachtung gelangte, so beschränke ich mich darauf, das Verhalten der inneren und äußeren männlichen Genitalien zu besprechen. Auf die Beobachtungen von Menstruatio praecox ist also nicht einzugehen. Bei der frühreifen Idiotin, über welche *Askanazy* u. *Brack* berichteten, waren in der Ovarialrinde Primitivfollikel, reifende und eihaltige Follikel vorhanden und im Mark des Eierstocks Corpora fibrosa. Aber bei dem Mädchen, welches mit

Fig. 50.

10jährige Idiotin mit Frühreife und Hypoplasie der Zirbel (Fall *Askanazy* und *Brack*).

Fig. 51.

4½jähriger Knabe (links im Bilde) mit Makrogenitosomia praecox. Tumor im 3. Ventrikel. Epiphyse nicht beteiligt. Rechts im Bilde gleichaltriger Knabe ohne Frühreife mit rein kindlichem Gesichtsausdruck. (Beob. von *C. Schmid*, Basel.)

13 Jahren zu menstruieren begonnen hatte, konnten ja erst 10 Jahre später, im 23. Lebensjahre, die Ovarien anatomisch untersucht werden; das geschilderte Bild gestattet also kein Urteil über den Zustand des Eierstocks zur Zeit der Frühreife, umsoweniger als ja die verfrüht einsetzenden Menstruationen nach einigen Jahren wieder völlig aufhörten. Im Alter von 23 Jahren entsprach die Entwicklung der Geschlechtsorgane durchaus dem Lebensalter, vom 10. Lebensjahr ab hatten sich die Brüste schon entwickelt, mit 11½ Jahren war eine starke Behaarung der Scham- und Achselgegend aufgetreten, bedeckten bei rudimentärer Clitoris die großen Labien, die Lymphen (Fig. 50).

Die Hoden sind bei frühreifen Knaben völlig tief in das Scrotum herabgetreten und meist auffallend groß, mikroskopisch ist vielfach Spermiogenese vor-

handen und das Bild der Hoden kann völlig demjenigen beim geschlechtsreifen Manne entsprechen. Ebenso fällt die starke Entwicklung des Membrum virile auf, mit einer nur teilweise durch das Präputium bedeckten Glans. Die Prostata und Samenblasen sind gleichzeitig größer, als es zum Lebensalter paßt, in der Prostata ist eine Entwicklung der Drüsenschläuche zu erwarten, wie sie sich mit der Pubertät einstellt, und in dem Samenblaseninhalt finden sich Spermien. Solche sind auch im Ejaculat frühreifer Knaben vielfach nachgewiesen worden, ebenso wie Erektionen häufig auftreten, der Penis sich öfters in einem halberigiertem Zustande befindet. In dem von *Schmid* mitgeteilten Fall war bei einem $4^1/_2$jährigen Knaben der erigierte Penis 10 *cm* lang, betrug der Umfang der Glans 7·5 *cm* (Fig. 51, *Schmid*). Mit dieser für das Lebensalter übermäßigen genitalen Entwicklung kommt es zur kräftigen Behaarung am Mons veneris und in der Scrotalgegend. Ferner findet sich Behaarung der Achselgegend, oft auch der Lippen- und Kinngegend, wobei die seitlichen Partien der Oberlippe und die Wangengegend bevorzugt sind. Diese Schilderung gibt die vollendete Form der sexuellen Frühreife wieder, es kommen aber, wenn man so sagen darf, alle möglichen Spielarten, richtiger Grade der sexuellen Reifung vor und besonders fallen die erheblichen Unterschiede zwischen stark entwickeltem Penis und kleinen Hoden auf, oder bei ergiebiger Behaarung der Schamgegend wie Achselhöhlen, des Gesichts sind für das Lebensalter die äußeren Genitalien nicht besonders entwickelt. Völlig sicher zu beurteilen sind eigentlich nur die Fälle, bei denen der Nachweis einer Spermienbildung in den Hoden oder im Ejaculat möglich geworden ist, weil eben damit auch die Höhe inkretorischer Keimdrüsentätigkeit feststeht und dann eine volle Ausprägung der Geschlechtsmerkmale zu erwarten ist.

Das beschleunigte allgemeine Körperwachstum wird von der Umgebung frühreifer Kinder in der Regel am wenigsten übersehen. So ist von Knaben berichtet, die mit 6 Jahren[1] 145 *cm*, mit 4 Jahren[2] 121 *cm*, mit $4^1/_2$ Jahren[3] 109 *cm*, mit $2^1/_2$ Jahren[4] 109 *cm*, mit 7 Jahren[5] 129 *cm* groß waren. Dabei entsprechen die Körperproportionen doch mehr dem kindlichen Alter als demjenigen des Erwachsenen, was *Schmid* in seiner Mitteilung durch genaue Körpermessung bestätigt, auch war die Hand- und Fußskelettentwicklung eine dem Alter entsprechende. Die Entwicklung des Gebisses kann dem Alter entsprechen, der Zahnstatus aber auch etwas dem Alter voraus sein. Auch ein vorzeitiger Verschluß der Epiphysenfugen kommt vor (*Klippel, Weil, Minvielle*) und das erklärt, daß die sexuell-frühreifen Knaben häufig klein bleiben, eine epiphysäre Klein- oder Zwergwuchsform. Die Körperproportionen sind bei der pineal-cerebralen Frühreife mitunter denen des Erwachsenen ähnlicher, d. h. sie entsprechen einer im Vergleich zum wirklichen Lebensalter vorgerückten Lebensperiode, und vielfach ist dadurch ein gewisser Unterschied gegenüber Frühreifeformen suprarenaler Genese gegeben (*Odermatt*). Es darf aber daraus nicht gefolgert werden, daß die pineal-cerebrale Form, die genitale, die suprarenale sich nach den angeführten Zeichen vorzeitiger sexuell-körperlicher Entwicklung prinzipiell unterscheiden und so in genetischer Beziehung erkennen lassen.

[1] von *Borchardt*, [2] von *Obmann*, [3] von *Schmidt*, [4] von *Fein*, [5] von *Béla Johann*.

Viele der frühreifen Knaben haben eine tiefe Stimme, ihr Gesichtsausdruck ist ein gereifter, fast alter zu nennen und auch eine gewisse vorzeitige geistige Entwicklung ist zu finden. Und doch zeigt die Psyche der Frühreifen wieder so manche, rein kindliche Züge, die in stärkstem Gegensatz zu der geschlechtlichen Reife stehen (Fall *Stern*). In einigen Arbeiten wird auf die besondere Intelligenz bei Individuen mit Zirbelgewächsen aufmerksam gemacht, doch kann jene nicht etwa als Zirbelsymptom gewertet werden, und daß bei großen Geschwülsten Gedächtnisschwäche, erhebliche Einschränkungen auf intellektuellem Gebiet sich einstellen, zusammen mit wachsendem Umfang und steigendem intrakraniellem Druck, bedarf wohl keiner weiteren Erläuterung. So ist die vorzeitige Entwicklung weder im Somatischen wie im Psychischen vollständig noch gleichmäßig und kennzeichnet sich durch dieses Disharmonische als pathologische Wachstums- und Reifungserscheinung.

Fig. 52.

4jähriger Knabe mit geschlechtlicher und körperlicher Frühreife. Körperlänge 121 *cm*. Körpergewicht 68 Pfund, Beobachtung von Dr. *Obmann* (veröffentlicht 1916). Der Knabe ist inzwischen unter Zeichen eines Hirnleidens gestorben, Sektion hat nicht stattgefunden. Mitteilung von Herrn Kollegen *Obmann* 1929.

Beobachtungen von Frühreife sind nicht so selten zu machen und es ist darüber auch vielfach berichtet worden, ich verweise auf eine neuere Zusammenstellung von *Reuben* und *Manning* (1923). Wo rein klinische Untersuchungen vorliegen, ist die Genese der Frühreifen natürlich nur mit einiger Wahrscheinlichkeit zu deuten, höchstens dann sicher, wenn durch operative Freilegung ein Nebennierentumor oder eine Hyperplasie der Nebennieren festgestellt werden kann oder wenn eine Keimdrüsengeschwulst nachweisbar wird. Eine vorzügliche Beschreibung eines 4jährigen Knaben mit vorzeitiger Geschlechtsentwicklung hat *Obmann* gegeben, er sagt von dem Kinde, daß es durchaus den Eindruck eines „im Wachstum zurückgebliebenen Mannes“ mache, vermochte aber durch die klinische Untersuchung eben nicht herauszubringen, wodurch die Frühreife ausgelöst sein konnte (Fig. 52).

Die Frühreife ist bei Mädchen häufiger als bei Knaben, anderseits ist sicher, daß diejenige bei Knaben weit häufiger pineal-cerebral bedingt ist als die bei Mädchen. Wenn z. B. *Volhard* bei einem 8jährigen Mädchen mit Menstruatio praecox, Krampfanfällen, Fettsucht ein Zirbelteratom vermutet, so würde ich dies für weniger wahrscheinlich halten, allenfalls eine Geschwulst des 3. Ventrikels als möglich gelten lassen.

Das zeitliche Auftreten der Frühreife pineal-cerebraler Genese hängt ab von der Art der Schädigung der Zirbel und der im Bereich des 3. Ventrikels gelegenen vegetativen Centren, wobei eben nicht nur Geschwülste, sondern auch

andere zerstörende Prozesse in Frage kommen. So kann sich schon im 1. Lebensjahr Schambehaarung zeigen, genitale Hypertrophie bemerkbar machen bei gleichzeitig überstürztem Körperwachstum.

So erscheint ein 7jähriger Knabe somatisch-sexuell entwickelt wie ein 12 Jahre alter (Fall *Béla Johann*), ein 4½jähriger Junge macht den Eindruck von 14 Jahren (Fall *Odermatt*), ein anderer 4½jähriger wie ein 6- bis 7jähriger hinsichtlich Wuchs, psychisch dabei einem 12- bis 14jährigen Knaben gleichend (Fall *Schmid*). Sehr rasch können die Frühreifezeichen in Erscheinung treten, so zeigte ein 12jähriger Knabe schon 2 Monate nach den ersten Krankheitszeichen unbestimmter Art genitale Hypertrophie (Überentwicklung) und erst 6 Monate darnach Symptome, die auf eine cerebrale Erkrankung und auf eine Vierhügelschädigung hinweisen (*Lereboullet, Maillet, Brizard*). *Stern* beobachtete bei einem 13jährigen Knaben mit postencephalitischer chronisch-striärer Amyostase plötzlich einsetzende rapide Entwicklung der Genitalien, Hodenhypertrophie mit Spermien im Ejaculat, Scham- und Achselbehaarung, Bartbildung bei einer gewissen „Neugierde gegenüber sexuellen Dingen", und zwar dies alles in einer Zeit von 3 Monaten. Eine entzündliche Veränderung der Zirbel wird von *Stern* als Ursache dieser Pubertas praecox vermutet. Bei cerebraler Kinderlähmung hat *Kwint* neben den Zeichen einer Diplegia spastica Makrogenitosomia praecox gesehen, der 11 Jahre alte Knabe hatte eine Körperlänge von 121 *cm*, pflaumengroße Testes, einen 7·2 *cm* langen Penis, behaarte Oberlippe, eine dem weiblichen Typus entsprechende Behaarung der Schamgegend. Epileptische Anfälle deuten auf eine Gehirnerkrankung hin bei einem 2½jährigen Knaben, an welchem *Borchardt* geringe Bartentwicklung, reichliche Schambehaarung, allgemeine rasche Entwicklung (109 *cm* Körperlänge bei 27·2 *kg* Körpergewicht), einen 7 *cm* langen, oft erigierten Penis und pflaumengroße Testes wahrnehmen konnte. Derselbe Verfasser berichtet zugleich über ein 10jähriges Mädchen mit vorzeitig somatisch-sexueller Entwicklung, welches menstruiert war. Die äußeren Genitalien paßten in ihrer Entwicklung zu dem Lebensalter, die inneren (Uterus, Ovarien) entsprechen in ihrer Größe dem 15. bis 16. Lebensjahr. Weil das Kind eine eigenartige Blicksenkung zeigte, wird eine Schädigung der Zirbel für wahrscheinlich gehalten, Zeichen einer intrakraniellen Geschwulst fehlten.

Es handelt sich hier um klinische Beobachtungen, die natürlich nur sehr vorsichtige Schlüsse auf eine Beteiligung der Zirbel erlauben, für die ganze Frage jedoch sehr wertvoll sind.

Findet sich schon in dem von *Rössle* in Basel sezierten, durch *Schmid* im Klinischen mitgeteilten Fall eine Hyperplasie von Hoden, Nebennieren erwähnt, von denen aus auch eine Frühreife ausgelöst werden kann, so führe ich noch einige von *Béla Johann* erhobene Gewichtswerte an. Herz, Leber, Nieren sind schwerer als normal, bei einem 7jährigen Jungen sind die Hoden mit Nebenhoden 8·7 *g* schwer, die Nebennieren wiegen 12 *g*, also ganz deutliche Organvergrößerungen bei voll ausgereifter Struktur der Keimdrüsen. Vielfach scheinen sexuelle und körperliche prämature Entwicklung gleichzeitig in Erscheinung getreten zu sein, einige Beobachtungen deuten jedoch darauf hin, daß zuerst das beschleunigte Körperwachstum bemerkbar wurde, dem Zeichen einer in der Vierhügelgegend lokalisierten Hirnschädigung sich anschlossen, während die genitale Überentwicklung als letztes offenbar wurde.

Soweit in den Tierversuchen nach Zirbelentfernung überhaupt genitale Hypertrophie und verstärktes Wachstum sich einstellen, geht diesem die Hodenhypertrophie voran. Um eine Frühreifeform als die cerebrale und pineale erkennen zu können, sind die besprochenen Frühreifezeichen, die *Marburg* kurz als eigentliche Zirbelsymptome erklärt hat, zusammen mit den Zeichen einer Schädigung des Mittelhirns, der Vierhügelgegend und mit solchen allgemeiner intrakranieller Drucksteigerung maßgebend. *Lereboullet* unterscheidet ebenfalls drei Gruppen von

Krankheitssymptomen, die ich in seiner Sprache wörtlich wiedergeben muß, nämlich: 1. un syndrome dystrophique se caractérisant par la précipitation de la croissance, 2. un syndrome nerveux, 3. un syndrome spécial, caractérisé surtout par la paralysie verticale du regard; dabei wird aber die Entwicklungsbeschleunigung genital-somatischer Art nicht als unmittelbare Folge der Zirbelschädigung aufgefaßt, sondern, was später noch erörtert wird, als mittelbare Wirkung einer in der Nähe des 3. Ventrikels lokalisierten Geschwulst.

Die Symptome der Pubertas praecox können, wie aus manchen Mitteilungen hervorgeht, auch vorhanden sein, ehe die Zeichen einer Vierhügelschädigung in Erscheinung treten; daß der erhöhte Hirndruck oft lange latent bleibt, also erst bemerkt wird, wenn neben einer in der Vierhügelgegend zu lokalisierenden Geschwulst die Makrogenitosomia praecox deutlich ausgeprägt vorhanden ist, wurde schon früher gesagt. Zur genaueren Analyse der cerebral-pinealen Formen der Pubertas praecox könnte eine eingehende, die Anfangs- und Endstadien umfassende klinische Untersuchung viel beitragen, es wäre zu verfolgen, ob in den Fällen von Pubertas praecox, bei denen die Zirbel bei der Autopsie unbeteiligt gefunden wird, die nervösen Symptome früher hervortreten, ob bei diesen Fällen, bei welchen ein Tumor im Ventrikel mit der Entstehung der Frühreife in Zusammenhang zu bringen wäre, die überstürzte somatisch-sexuelle Entwicklung häufiger von einer Dystrophia adiposo-genitalis oder wenigstens von einzelnen Zeichen dieser abgelöst wird, was man sich theoretisch wohl vorstellen könnte, wenn der Zwischenhirnboden mit seinen wichtigen vegetativen Centren im längeren Verlauf der Krankheit schließlich schwer geschädigt ist. Es würde sich dann gewissermaßen ein epiphysär-cerebraler und dyscerebraler (*Rössle*) Kleinwuchs kombinieren. Freilich bleiben die Kinder mit pinealer bzw. cerebraler Frühreife meist nicht so lange am Leben, daß wir solche Stadien voraussichtlich häufiger zu Gesicht bekommen, die Kranken mit Zirbelgeschwülsten erliegen eben der starken Hirndrucksteigerung, und wo eine Entlastungstrepanation diese herabzusetzen vermag, würden sich die Symptome möglicherweise nicht in ausgeprägter Form erhalten. Ob ein entzündlich degenerativer Prozeß die Zirbel und die ihr benachbarten vegetativen Centren zerstört oder ein Gewächs der Zirbel oder ein Hydrocephalus internus Ähnliches bewirkt hat, dürfte klinisch unterscheidbar werden.

Auf Fragen der Behandlung (vgl. *Cushing*) habe ich nicht einzugehen, in diagnostischer Beziehung sei aber noch daran erinnert, daß die Lage der Zirbel infolge der in ihr enthaltenen Kalkkonkremente im Röntgenbild erkannt werden kann (*Boas* und *Scholtz*), und daß dies auch für Zirbelgewächse gelegentlich als diagnostisches Hilfsmittel gelten kann. Bis zur Pubertät ist freilich der Kalkgehalt der Epiphysis cerebri meist nicht groß, so hat auch *Schmid* keine Schatten im Bereich der Zirbel auffinden können. Zusammen mit den anderen genannten Symptomen haben *Alajouaine, Lagrange* und *Barnk* aus einem großen Schatten im Röntgenbild, in der Gegend der Zirbel gelegen, einen Zirbeltumor zu Lebzeiten richtig erkannt. Aber auch Knochen, in seiner Grundsubstanz stark verkalkter Knorpel, in Teratomen, durch das Röntgenbild nachgewiesen, vermag die Diagnose zu sichern (*Bailey* und *Jeliffe*). Die Fettsucht ist zwar bei Zirbelgewächsen mehrfach beobachtet worden, sie kann aber kaum von diagnostischer Bedeutung sein.

Literatur: *Alajouaine, Lagrange* et *Barnk,* Tumeur de la glande pinéale diagnostiquée chez l'adulte. Bull. et mémoires de la soc. méd. des hôpitaux de Paris **1925**, 4. — *Bailey* et *Jeliffe,* Tumour of the pineal body. Arch. of intern. Medic. **1911**, 8. — *Boas* and *Scholtz,* Calcification on the pineal gland. Arch. intern. of Med. **1918**, 21 — *Borchardt,* Pubertas praecox epiphysären Ursprungs ohne Teratombildung. D. med. Woch **1928**, 30. — *Fein,* Kindlicher Riesenwuchs mit vorzeitiger Geschlechtsreife. M. med. Woch. **1923**, 24. — *Kwint,* Makrogenitosomia praecox bei cerebraler Kinderlähmung. D. Zt. f. Nerv. **1929**, CVIII. — *Leiner,* Pubertas praecox with expecial attention to Mentality. Endocrinology **1920**, IV. — *Lereboullet,* Les syndromes hypophysaires au clinique infantile. Baillet et fils. Paris **1924**. — *Marburg O.,* Die Klinik der Zirbeldrüsenerkrankungen. Erg. d. inn. Med. **1913**, X. — *Obmann,* Über vorzeitige Geschlechtsentwicklung. D. med. Woch. **1916**, 7. — *Odermatt,* Die epiphysäre Frühreife. Schweiz. med. Woch. **1925**, 22. — *Reuben* u. *Manning,* Precocious puberty. Arch. of pediatrie **1922**, XXXIX, XL, 23. — *Spiegel,* Die Centren des autonomen Nervensystems. Springer, Berlin **1928**. — *Stern,* Pubertas praecox bei epidemischer Encephalitis. Med. Kl. **1922**, 27. — *Termeer,* Ovarialgeschwülste im Kindesalter und Pubertas praecox. A. f. Gyn. **1926**, CXXVII. — *Volhard,* Menstruatio praecox. M. med. Woch. **1919**.

## V. Organotherapeutische Versuche.

Wenn ich für diesen Abschnitt nicht die Bezeichnung Organotherapie gewählt habe, sondern wie *Hofstaetter* von organotherapeutischen Versuchen spreche, so pflichte ich damit der Meinung bei, die *R. Hofstaetter* schon vor 13 Jahren ausgesprochen hat, denn von mehr als Versuchen kann auch heute noch nicht die Rede sein. Das ist klar, wenn ich daran erinnere, daß über die Wirkung der Zirbelstoffe noch so wenig bekannt ist, daß sich die Angaben über die Wirkungen verfütterter Zirbelsubstanz widersprechen, daß sich die Anschauungen so grundsätzlich gegenüberstehen, von denen die eine jede inkretorische Funktion der Zirbel leugnet, die andere eine solche Annahme nicht genügend zu beweisen vermag, daß die als Zirbelzeichen angesprochene genitale Hypertrophie eben auch bei anatomisch unveränderter Epiphyse vorkommt. Deshalb ist, wie gesagt, mit den Ausdrücken wie Hypoepiphysie und Hyperepiphysie (*Pastori*), die ja auf Grund morphologischer Feststellungen gewählt worden sind, noch größte Vorsicht am Platze, sofern dabei überhaupt an eine inkretorische Tätigkeit des Organs gedacht wird. Durch die morphologische Betrachtungsweise zusammen mit dem klinischen Bild ist aber eine gewisse Klärung der Frage möglich, wenigstens nach der Richtung, ob die Zeichen der Frühreife als Ausdruck einer erheblich verminderten oder vollständig aufgehobenen Tätigkeit der Zirbel zu bewerten sind, ob umgekehrt Strukturen, welche für eine gesteigerte Organleistung sprechen könnten, mit solchen Störungen in der somatischen wie sexuellen Entwicklung zusammen vorkommen, welche, der Frühreife konträr, als Entwicklungshemmung zu deuten wären. Wenn es möglich geworden ist, bei dem Infantilismus, d. h. bei einem Stehenbleiben auf einer Stufe kindlicher Entwicklung eine Hypophysenvorderlappenstruktur nachzuweisen (*Berblinger, Hueter*), die eine ungenügende Reifung des Hypophysenvorderlappengewebes genannt werden darf, so wäre auch eine Infantilismusform denkbar, die in einer gesteigerten Tätigkeit der Zirbel ihre Ursache hat. Das hat zunächst nur Wert als Arbeitshypothese im Sinne eines Antagonismus zwischen beiden Hirnanhängen — Hypophyse und Epiphyse. An diese Hypothese lehnen sich die therapeutischen Versuche mit Zirbelsubstanzen an, von denen unter Hinweis auf *Hofstaetter* nur

einiges hier angeführt sei. Gesteigerte sexuelle Erregbarkeit, erhöhte Libido ließen nach Injektion von Epiglandol nach (*Hofstaetter*). *Dana* und *Berkeley* haben bei körperlich und geistig zurückgebliebenen Kindern mit Pinealkapseln Besserungen gesehen. Aber die pineale Frühreife ist beim Menschen bisher nicht durch Organotherapie beseitigt worden und bei Zirbelgewächsen ist mit Organpräparaten nichts zu erreichen. Daraus läßt sich freilich noch nichts gegen die inkretorische Rolle der Zirbel folgern. Man braucht sich nur daran zu erinnern, wie lange es gedauert hat, bis es gelang, aus der Hypophyse ein wirksames Vorderlappenhormon zu gewinnen, von dem wir jetzt wissen, daß es wachstumsfördernd wirkt und die Keimdrüsenfunktion anregt, mit dem wir das infantile Tier vorzeitig in den geschlechtsreifen Zustand versetzen können (*Zondek* und *Aschheim*). Mit den anderen seit lange bekannten Präparaten — wie Hypophysin, Pituglandol, Pituitrin — ist dies nicht möglich, sie enthalten keine wirksame Vorderlappensubstanz. Wenn die Inkrettherapie bei den genannten Zirbelkrankheiten bisher versagt, so würde bei Zirbelgeschwülsten, welche das Organ zerstörten, nur eine Ersatztherapie angestrebt; die Besserungen, die Erfolge durch Operation wurden oben gelegentlich gestreift, über die Anwendung der Bestrahlung gehen die Meinungen auseinander, schwere Hirndruckzeichen sollen durch Strahlenbehandlung nachlassen (*Béclère*). Bei Zirbelgeschwülsten sind nach *Falta* Operation wie Bestrahlung in ihren Erfolgen „unbefriedigend".

Es wurde schon oben auf die bei Zirbelgewächsen mitunter vorhandene hochgradige Fettsucht aufmerksam gemacht, deren Zusammenhang mit der veränderten Zirbeltätigkeit mir zwar keineswegs wahrscheinlich erscheint, die aber *O. Marburg* auf eine Hyperfunktion des Organs zurückführen möchte. Die erwähnten Fütterungsversuche mit Zirbelsubstanz (*Mac Cord*) führten zu Fettansatz, und es ist auch versucht worden mit aus der Zirbel junger Tiere gewonnenen Substanzen bei Tieren Mast zu erzielen (*Kidd, O. Marburg*). Die bekanntesten Präparate, aus der Zirbel gewonnen, sind: Epiglandol (*Hoffmann-La Roche*), Epiphysistabletten (*Freund* und *Redlich*), Pinealglandtabletts (*Armour* u. *Cie.*, Chicago) und Pinealkapseln (*Perry*). Diese Angaben, wie solche über die Dosierung, finden sich bei *Hofstaetter*.

## VI. Genese der pineal-cerebralen Makrogenitosomia praecox wie der genitalen Hypertrophie beim Erwachsenen.

Durch die gewählte Überschrift dieses letzten Abschnittes wird schon hervorgehoben, daß die genitale Frühreife, auch als primärer Hypergenitalismus bezeichnet, die suprarenal bedingte Pubertas praecox hinsichtlich ihrer Entstehung hier nicht Besprechung finden sollen, wird aber auch angedeutet, daß zwei Möglichkeiten für das Zustandekommen derjenigen Frühreife gegeben sind, bei welcher innerhalb des Gehirns eine anatomische Veränderung nachweisbar wird. Nämlich einmal eine solche, bei welcher diese in der Zirbel selbst angetroffen wird, eine weitere, bei der dieses Organ mindestens nicht direkt geschädigt ist, sondern der Krankheitsprozeß im Bereich der dritten Hirnkammer lokalisiert ist. Will man diesen beiden Möglichkeiten durch eine besondere Benennung Ausdruck geben, so kann man von einer pinealen und cerebralen Unterform sprechen. Da ich mir, wie später erörtert, auch hier ein funktionelles zusammengehöriges System in seinen Teilen funktionell unterbrochen, vorstelle, so spreche ich von der pineal-cerebralen Frühreife, damit

dieses System betonend. Ich vermeide den Ausdruck dyscerebrale Frühreife, weil die Bezeichnung dyscerebral nur Rückzugsmöglichkeiten offen läßt, statt offen einzuräumen, wie wenig klar uns die Zusammenhänge sind. Es darf nicht übersehen werden, daß es so ausschließlich auf die Zirbel beschränkte, morphologisch faßbare, mit Frühreife einhergehende Veränderungen gibt, die es uns verbieten, in pathogenetischer Hinsicht den Schwerpunkt allein in die vegetativen Centren im Bereich der dritten Hirnkammer zu verlegen. Wo eine diffuse Erkrankung des Gehirns vorliegt, wie bei der tuberösen Hirnsklerose, wo ein hochgradiger Hydrocephalus sich findet, mag man in diesen Ereignissen den Grund für die Schädigung der vegetativen Centren im Gebiet des 3. Ventrikels erblicken. Aber ganz abgesehen davon, daß z. B. bei tuberöser Hirnsklerose oder bei angeborenem Wasserkopf, beides nicht zu seltene Erkrankungen des frühen Kindesalters, Frühreife im Sinne der Makrogenitosomia praecox kaum bekannt ist, in ihrer Häufigkeit sicher weit hinter der Häufigkeit jener Krankheiten selbst jedenfalls zurückstehen würde, wissen wir, daß eine Zerstörung der Nervenkerne und Nervenfasern am Boden des Zwischenhirns, die uns in ihrer Gesamtheit als vegetative Centren für den Wasserhaushalt, den Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel, für die Wärmeregulation gelten, von anderen Erscheinungen gefolgt ist. Gerade vom Nucleus tuberis aus wird die Hypophysentätigkeit angeregt, umgekehrt wird dieses nervöse Centrum vom Inkret der Hypophyse aus beeinflußt. Deshalb kamen andere und ich unabhängig voneinander zu der heute meist anerkannten Ansicht, daß Hypophyse und Zwischenhirn ein funktionell-zusammengehöriges System bilden, das als ganzes oder in seinen Teilen funktionell gestört sein kann, wobei von Symptomen, die hier bedeutsam sind, Entwicklungshemmung der Keimdrüsen oder Atrophie ausgereifter Keimdrüsen zu nennen wären. Wir unterscheiden daher heute eine hypophysäre und eine cerebrale (Zwischenhirn) Form der Dystrophia adiposo-genitalis und eine ähnliche Scheidung wäre für die hier erörterte Makrogenitosomia praecox diejenige in eine cerebrale und in eine epiphysäre Form (*Berblinger*). Wie die Dystrophia adiposo-genitalis oft auch im Kindesalter mit Wachstumshemmung verbunden ist, welche sich nach abgeschlossenem Längenwachstum nicht mehr offenbaren kann, so dürfte vom Bilde der Makrogenitosomia praecox dann nur die sexuelle Komponente, nämlich die Hodenhypertrophie mit starker Ausprägung der Geschlechstmerkmale in Erscheinung treten. Die Bezeichnung Hypergenitalismus mag man auch anwenden, ich habe jedoch von einer genitalen Hypertrophie gesprochen (1920) und ich halte *J. Bauer* gegenüber entschieden daran fest, daß die gefundene Hodenhypertrophie ganz außerhalb der individuellen Schwankungen liegt, weil sie von mir trotz regelmäßiger Wägungen der Hoden bisher weder bei an irgendwelchen Krankheiten Gestorbenen noch bei gesunden tödlich Verunglückten festgestellt worden ist[1].

Wenn man berücksichtigt, daß allen Säugetieren ein Subcommissuralorgan eigentümlich ist, während bei einigen die Zirbel fehlt, so scheint das zunächst auf

[1] Eine Schädigung der 3. Hirnkammer kommt in meiner S. 286 genannten Beobachtung schwerlich in Betracht, im übrigen finde ich bereits nach Abschluß dieser Arbeit eine kurze Mitteilung *Schminckes* (M. med. Woch. 1929, S. 1697), die meiner Auffassung nur recht gibt, 52jähriger Mann, Zirbelgliom. Hodenhypertrophie geringen Grades.

Beziehungen zwischen beiden hinzudeuten, aber unsere anatomischen wie physiologischen Kenntnisse über das Subcommissuralorgan sind noch so dürftig, daß wir hier von einem funktionellen System, gebildet aus ihm und der Zirbel, nicht reden können. Näher liegt schon die Annahme das nervöse Centrum, auf welches die Zirbeltätigkeit sich geltend machen könnte, im Bereich des 3. Ventrikels zu suchen, wo wir bereits vegetative Centren kennen. Das ist natürlich zunächst eine Hypothese, die ich im Jahre 1926 ausgesprochen, als solche ausdrücklich gekennzeichnet habe (*Berblinger*). Im Hinblick auf die bekanntgewordenen bedeutsamen pathologisch-anatomischen Befunde will mir eine solche Arbeitshypothese aber als fruchtbar erscheinen, die auch die Zirbel mit vegetativen Centren, vor allem solchen des Zwischenhirns eine funktionelle Einheit bildend vermutet. Ob dieses Centrum vom Tuberkern getrennt anzunehmen ist, oder ob die von der Zirbel gelieferten Stoffe über dem Weg des Liquors an denselben vegetativen Centren angreifen würden, an denen die Hypophyseninkrete wirksam werden, ist im Rahmen einer Hypothese natürlich noch nicht zu beantworten[1]. Auch können wir nichts darüber sagen, ob die Wirkung der Zirbelstoffe nur über den Weg solcher nervöser Centren oder auch unmittelbar auf dem Wege des Blutes, was für einen Teil der Hypophysenstoffe doch recht wahrscheinlich ist, erfolgt. Mit dieser Hypothese gewinnt auch die Vorstellung einer gegensätzlichen Wirkung — eines antagonistischen Effekts — zwischen Hypophyse und Epiphyse an einer gewissen Klarheit. Wenn man die Merkmale der Dystrophia adiposo-genitalis hypophysaria, des hypophysären Infantilismus bei Schädigungen der Hypophyse und bei solchen der Zirbel jene der genitalen Hypertrophie und der Makrogenitosomia praecox einander gegenüberstellt, so tritt eine ausgesprochene Gegensätzlichkeit hervor. So kommt man auf den Gedanken, für die Trophik der Keimdrüsen und die Wachstumsregulation im Hypophysenvorderlappen—Zwischenhirn—Zirbel ein funktionelles System zu sehen, welches diese Vorgänge regelt, aufeinander abstimmt, wobei von Hypophyse und Epiphyse an den nervösen, vegetativen Centren angreifende, diese Regulation ausübende Stoffe — in *Gleys* Sinn —, Harmozone, gebildet werden. Schon durch die Bezeichnung Regulation ist hinreichend betont, daß wir in diesen endokrinen Organen nicht die Ursache selbst für Körperwachstum und Keimdrüsenreifung zu suchen haben, sondern Orte der „Sicherung" (*J. Bauer*) von wichtigen Funktionen, u. zw. in einer zweifachen Weise, indem die vegetativen Centren die Tätigkeit der Hirnanhänge beeinflussen und diese wiederum jene. Dies ist, wie wiederholt gesagt, eine Betrachtungsweise, kann kein Dogma sein, nach dem allein die Zirbel und Hypophyse zu beurteilen und zu bewerten sind. Es handelt sich lediglich um eine Arbeitshypothese, die auf ihre Anwendbarkeit nach jeder Richtung hin zu prüfen bleibt. Was *Münzer* vor Jahren ausgesprochen hat, möchte ich in diesem Zusammenhang unterstreichen, nämlich daß Hypophyse und Zirbel auch Hirnteile und nicht nur endokrine Drüsen sind. Aber deshalb ist es wiederum nicht angängig, die

[1] Inkret = Produkt der innersekretorischen Organe von besonderer Wirkungsweise, zu den Inkreten gehören auch die Hormone. Jedes Hormon ist ein Inkret, aber nicht jedes Inkret ein Hormon, d. h. Erregungsstoff (vgl. *Gley*).

Zirbel schlechthin der Neurohypophyse zu vergleichen (*Lereboullet*), zumal beide in ihrem Bau weitgehend verschieden sind.

**Literatur:** *Bauer,* Innere Sekretion. Berlin und Wien 1927. — *Berblinger,* Zur Frage der Zirbelfunktion. Virchows A. 1922, CCXXXVI; Die Theorien über die Zirbelfunktion und ihre anatomischen Grundlagen. A. f. Psych. 1928, LXXXV; Zur Frage der pinealen Frühreife und der pineal bedingten, genitalen Hypertrophie beim Erwachsenen. D. med. Woch. im Druck. — *Krabbe,* The pineal gland, especially in relation to the problem on its supposes significance in sexual development. Endocrinology VII. May 1923. — *Münzer,* Die Zirbeldrüse. Berl. kl. Woch. 1911, 37.

## VII. Rückblick.

Ob die Zirbel als endokrine Drüse anzusprechen ist, darum geht die Hauptfrage. Einiges spricht dafür, jedoch nicht genug, um die bei Zirbelschädigung öfters vorkommende Frühreife n u r als die Folge einer erheblich eingeschränkten Zirbeltätigkeit, eines Hypopinealismus, erklären zu können. Was bei Zirbelgewächsen an funktionstüchtigem, gesundem Zirbelgewebe erhalten geblieben ist, ob dieses noch als funktionsfähig gelten kann, das zu beurteilen ist sehr schwierig und unsicher, und das gilt in verstärktem Maße für die Annahme einer Funktion der Zellen in den Pinealomen, zumal eben die Natur der Pinealzellen selbst noch umstritten ist. Und doch muß berücksichtigt werden, daß Reste von Zirbelparenchym in der Umgebung von Gewächsen hypertrophisch werden können, was tatsächlich mehrfach beschrieben ist, was ich auch bei der Hypophyse nachgewiesen habe, schließlich kann ich darauf hinweisen, daß die Frühreife in mehreren Fällen tatsächlich nicht vorhanden war, in denen auch normales Zirbelparenchym noch aufgefunden wurde. Jedenfalls kann die Makrogenitosomia praecox nicht durch die besondere Natur des Geschwulstgewebes, besonders durch das der Teratome hervorgerufen sein, was *Askanazy* ursprünglich annehmen wollte, weil ja Frühreife auch mehrere Male bekannt geworden ist bei einer nicht durch Gewächse herbeigeführten Schädigung der Zirbel; *Askanazy* hat selbst später seine Ansicht dahin geändert, daß neben dem onkogenen Moment die Lokalisation des pathologischen Prozesses in der Zirbel in Rechnung zu stellen sei, und ich kann keinesfalls *Krabbe* beistimmen, wenn er meint, daß mehr als bisher „die Koinzidenz" von Pubertas praecox mit Teratom berücksichtigt werden müßte. Darauf ist stets geachtet worden mit dem Ergebnis, daß viele Teratome nicht von Frühreife begleitet werden, daß die anderen Formen der Frühreife, vor allem die suprarenale Form, von Hyperplasien oder Gewächsen der Nebennierenrinde abhängen dürfte, nicht aber von in der Nebennierenrinde lokalisierten Teratomen. Nicht jedes Teratom, sondern wesentlich nur die embryonalen Formen sollten nach *Askanazy* nach Art einer Pseudoschwangerschaft wirken und die vorzeitige somatische wie sexuelle Entwicklung anregen; für die in den Keimdrüsen lokalisierten Gewächse — Teratome sind hier ja häufiger — hat sich aber ebenfalls ergeben (vgl. *Termeer*), daß die Beziehungen zwischen der Geschwulstart und vorhandener Frühreife keineswegs auch nur einigermaßen konstante sind.

*Krabbe* hält die Zirbel nicht für ein inkretorisches Organ und denkt doch bei den Teratomen mit Frühreife neben einer Sekretion seitens der Geschwulstzellen

auch an eine Zerstörung der Zirbel durch das Gewächs, hält schließlich auch noch eine generalisierte anormale Entwicklung neben der Tumorentstehung für möglich. Lehnt man jegliche innere Beziehung zwischen der Pubertas praecox und der Zirbeltätigkeit ab, dann bleibt nur übrig, diese pathologische Entwicklungs- und Wachstumsform als durch den Erbanlagenbestand bedingt aufzufassen, eine Deutung, die aber mit der Tatsache nicht fertig wird, daß bei Hypoplasie, Gummen und Geschwülsten, also ganz verschiedenen Vorgängen in der Zirbel, Frühreife beobachtet worden ist. Seltsam ist es, daß diese bisher bei Mädchen nur bei nichtblastomatösen Prozessen der Zirbel, bei Knaben ausschließlich bei solchen festzustellen war. Scheiden wir die Zirbel bei dieser Betrachtung in kausaler Hinsicht ganz aus und verlegen wir den Schwerpunkt lediglich in die nervösen Centren (*Lereboullet*), dann bleiben uns manche Fälle, wie ich sie wiedergegeben habe, unverständlich. Ich nehme an Hand der entwickelten Arbeitshypothese eine Mittelstellung ein zwischen denjenigen, welche lediglich auf einen Hypopinealismus zurückgreifen zur Erklärung der Makrogenitosomia praecox und einer Auffassung, die nur eine Störung gewisser nervöser Centren ursächlich in Frage zieht, und so verweise ich nochmals auf *Pastoris* Ansicht, welche in der Zirbel ein epitheliales secernierendes wie ein nervöses Organ erblickt. Diese nervöse Funktion könnte nach anderen (*Krabbe, Walter, Kolmer* und *Löwy*) in der Regulation des Liquordrucks der Liquorsekretion zu suchen sein, aber diese Meinung baut sich auf nicht weniger unsicheren Grundlagen auf als die von einer inkretorischen Funktion der Zirbel. *Marburg* hat der Zirbel noch eine besondere Aufgabe zuerkannt als Organ der Wärmeregulation und der Beeinflussung der Hautvasomotoren, während er für die Regulation der Liquordruckschwankungen das Subcommissuralorgan als wichtig vermutet.

Aus den angeführten Tierversuchen geht hervor, daß zwischen Zirbel und Keimdrüsen Beziehungen bestehen, mögen sie rein hormonale oder hormonalnervöse oder nur nervöse sein. Ich erinnere an die ausgedehnten Versuche *Jzawas*, welche die ersten bemerkenswerten Versuche *Foàs* bestätigen, ich weise auf die Hodenhypertrophie hin, welche *Demel* am zirbellosen Widder feststellte, übersehe freilich nicht die vielen völlig negativen Ergebnisse, auf die ich bei der Schwierigkeit des Problems absichtlich in ausführlicher Darstellung eingegangen bin. Auf nahe Beziehungen weisen aber auch die Befunde an der Zirbel kastrierter Tiere hin, die ich selbst durch Nachprüfungen zu bestätigen vermochte.

Die morphologischen Untersuchungen haben das Erhaltenbleiben von Zirbelparenchym bis ins hohe Alter hinein erwiesen (*Uemura, Berblinger, Schlesinger*), gewisse Strukturen der Zirbelzellen deuten eine sekretorische Funktion an (*v. Volkmann*). Ob das Organ mit der Pubertät einen Funktionswechsel oder eine Funktionsänderung erfährt, wissen wir nicht, nichts berechtigt uns, mit dem Einsetzen der Pubertät das völlige Aufhören der Organfunktion zu behaupten und ebenso kann eine einzige Beobachtung von Zirbelmangel (*Zandrén*, vgl. S. 276) uns nicht in die Lage versetzen, annehmen zu sollen, daß erst mit der Pubertät die Funktion beginnt[1]. Wenn *Schlesinger* die physiologische Bedeutung der Zirbel

[1] *Thomas*, Innere Sekretion in der ersten Lebenszeit, Jena 1926, schreibt: Für eine Funktion der Neugeborenenepiphyse liegen keine Beweise vor. Hierzu ist in diesem Zu-

darin erblickt, daß durch ihre hemmende Tätigkeit Frühreife verhindert wird, damit eine allzu frühe Erschöpfung durch Altern, so deckt sich dies mit manchen im vorhergehenden dargelegten Vorstellungen, ist natürlich nur, wenn ich so sagen darf, Spekulation, deren Wert ich aber nicht verkenne; denn schließlich kommen wir nicht durch die Erfahrung allein zur Erkenntnis, sondern durch die Verbindung richtiger Spekulation mit jener zur Erkenntnis. Gerne gebe ich zu, daß wir von einer wirklichen Erkenntnis noch weit entfernt sind, und den Leser mag wie den Schreiber dieses Aufsatzes der Gedanke bewegen, daß sehr vieles sich noch durchaus in der Schwebe befindet. So mag auch der Gedanke aufkommen, daß es noch nicht an der Zeit gewesen sei, von einer Physiologie und Pathologie der Zirbel zu sprechen, und doch erfordern gründliche und mit ausreichender Wissenschaftlichkeit und Kritik durchgeführte Arbeiten, daß man sich mit ihren Ergebnissen auseinandersetzt und dadurch für einen gegebenen Zeitpunkt den Stand des Wissens festhält. Er kann schon morgen ein ganz anderer sein, doch mögen dann auch die Irrwege dazu beigetragen haben, den rechten Weg zur Erkenntnis gefunden zu haben. Denjenigen Ärzten aber, welche sich an der Forschung nicht selbst beteiligen, mag die Einsicht kommen, wie schwierig selbst die Lösung eines wissenschaftlichen Einzelproblems ist, die Erforschung der Funktion eines so kleinen Organs, welches *Galen* schon bekannt war, das er wegen seiner kegelförmigen Gestalt Conarium nannte, in welchem *Descartes* den Hauptsitz der Seele vermutete[1].

---

sammenhang zu bemerken, daß eben auch keine Beweise dafür vorliegen, daß dieses Organ beim Neugeborenen funktionslos ist, die Hypophyse wie auch andere endokrine Organe haben sicher auch zur Fötalzeit schon eine Funktion.

[1] Die wichtigsten Arbeiten zu der behandelten Frage, besonders solche aus neuerer Zeit, sind den einzelnen Abschnitten beigefügt, andere hier nicht erwähnte Arbeiten finden sich in meiner S. 246 genannten Bearbeitung.

Anmerkung bei der Korrektur.

Durch Herrn Dr. *Husten,* Prosektor am Knappschaftskrankenhaus Steele, ist mir noch ein bisher nicht veröffentlichter, auf der inneren Abteilung des genannten Krankenhauses von Herrn Prof. *Parrisius* beobachteter, durch Dr. *Wirth* bearbeiteter Fall von Pubertas praecox bei einem $6^3/_4$jährigen Knaben mit Zirbelgewächs bekannt geworden. Dieser Fall konnte natürlich in der Kasuistik auf S. 291 nicht mehr berücksichtigt werden. Bekannt wären also hiermit 98 primäre Zirbelgewächse (vgl. S. 292).

# Klimatotherapie des Morbus Basedowi.

Von Dr. **Michael Guhr,**
Chefarzt des Sanatoriums in Tatranska-Polianka, Tatra-Westerheim, Tschechoslowakei.

Mit 3 Abbildungen im Text.

## Allgemeines.

Das Klima eines jeden Punktes unserer Erdoberfläche wird durch zwei Dimensionen bestimmt. Die eine Dimension ist die horizontale Entfernung von dem Äquator, die andere Dimension ist die vertikale Erhöhung über dem Meeresniveau.

Die Berge unserer Erde lassen das Bild derselben Klimazonen erkennen, wie es die Gesamterdoberfläche in Form des Pflanzenbildes und der Tierwelt zur Schau trägt. Während am Fuße eines jeden Berges das Klima der geographischen Lage herrscht, treffen wir beim Aufwärtssteigen auf denselben stets kühlere Klimazonen an. Ein 6000 *m* hoher Berg in den Tropen besitzt dieselben Klimazonen wie unsere Erde: die heiße, die gemäßigte und die kalte. Palmenhaine, Nadelholzgürtel, Hochgebirgsmatten und ewiges Polareis bedecken ihn. Das Pflanzenbild der Berge Mitteleuropas, ansetzend in der Kulturzone des Weinbaues, läßt dieselbe Klimagürtelgliederung erkennen.

Jeder Berg, von einem eigenen Klimamantel umgeben, bildet eine Oase oder eine Klimainsel in seiner Umgebung.

## Einteilung der Klimata.

Unsere Erdoberfläche besitzt zwei Arten von Klimagürteln: die Klimagürtel der Erde vom Äquator bis zu den Polen und die eigenen Klimagürtel der Berge. Die entsprechenden Gürtel beider Arten sind durch denselben Pflanzenwuchs, dieselben Lufttemperaturen, d. h. durch den gleichen Wärmeempfang von der Sonne gekennzeichnet. Sie unterscheiden sich jedoch voneinander durch die Verschiedenheit des Luftdruckes. Während die Klimazonen der Erde nahe dem Meeresniveau durch horizontalen Verlauf vom Äquator zu den Polen zu stande kommen, entstehen die Klimagürtel der Berge durch vertikale Erhebung über das Meeresniveau in verdünnten Luftschichten. Die verdünnte Luft ist für das Leben von Menschen und Tieren als nicht gleichgültig erkannt. Die Bergklimazonen werden deshalb als nicht gleichgültige, d. h. als differente Klimata gewertet, während den Klimazonen der Erdoberfläche im Meeresniveau die alterierende Einwirkung der Luftverdünnung nicht zukommt und deshalb als indifferentes Klima bezeichnet werden können (bei Beibehaltung desselben Lufttemperaturgrades).



2-1433

Es muß jedoch bemerkt werden, daß indifferente Klimata auf den nicht akklimatisierten Menschen eine Zeitlang different einwirken können, wie Tropenhitze oder feuchtes Polarklima.

Klima als Therapeuticum in unseren Breitegraden.

A. Indifferente Klimata:

1. Das Heimatsklima wirkt durch den Genuß der Freiluft und des Lichtes in dem Sinne der hygienisch-diätetischen Lebensweise, durch Ausschaltung der Kohlensäure, die in schlecht ventilierten Wohnstuben, überfüllten Arbeits- und Schulgemächern, Wirtshäusern, in an Schornsteinen und Automobilverkehr reichen, engen Gassen sich anhäuft.

2. Das Land-, Wald- und Binnenseeklima.

3. Das Meeresklima, das durch die Reinheit, den Jodgehalt seiner Luft in die Wirkungsreihe differenter Heilpotenzen tritt.

B. Differente Klimata: Das Höhenklima ist gekennzeichnet durch die Luftverdünnung, durch die Abnahme des Partiärdruckes des Oxygens, der Kohlensäure und der Wasserdämpfe in der Luft. Es stellt an die Organe der Atmung und der Blutcirculation gesteigerte Ansprüche, wirkt auf das Alkalibasengleichgewicht des Körperchemismus acidotisierend ein, entgiftet Thyreotoxykosen und tuberkulöse Erkrankungen, regt die Appetenz, die blutbildenden Organe und allgemeine Euphorie ganz bedeutend an.

## Geschichtliches über das Höhenklima.

Die Schriften der griechischen und römischen Klassiker berichten schon, daß der Aufenthalt in der Bergluft eine wohltuende Wirkung auf den menschlichen Körper ausübt. *Asklepias* baut in den Bergen Erziehungsheime für die Jugend. *Galenus* nagelt die klassischen klinischen Indikationen für das Höhenklima in seinen Schriften fest, so wie wir sie heute nicht besser kennen. Er erklärt, daß die Höhenluft besser ventiliert, bewegter, reiner und frischer sei als die Talluft und miasmenfrei. Empirische Weitblicke sind dies, die sich mit unserer heutigen Auffassung auch über die *van Storm*schen Klima-Allergenen der Bronchialasthmatiker decken. (Infolge des Mangels an Klima-Allergenen in der Höhenluft fehlt daselbst der Reizkörper zum Auslösen des Asthmaanfalles.)

Unter den galenischen Indikationen befinden sich Lungen-, Asthmaleiden, nervöse Zustände mit Hitzegefühlen, die auf das Klimakterium und vielleicht auf Thyreotoxikose hindeuten. In dem Mittelalter, das in dem Banne des ewigen Einschließens oder Eingeschlossenseins hinter schützenden Ringmauern lebte, wurden die Klimalehren *Galens* nicht beachtet. Eine Auferstehung dieser Lehren bringt erst das Jahr 1859/60 durch die apostelhafte Tätigkeit eines *Brehmer* in Görbersdorf, eines *Spengler* in Davos, eines *Szontagh* in der Hohen Tatra. Griechisches Können und galenisches Wissen mußten neu entdeckt werden.

## Die ersten Höhenlufterfolge bei Morbus Basedowi.

Unserem Zeitalter, dem Jahrhundert der Eisenbahnen, des allgemein werdenden Sommerreisens und des Aufblühens der Höhenkurorte war die empirische und experimentelle Erkenntnis der Höhenluftwirkungen bei dem *Basedow*schen Leiden vorbehalten.

Zwei hauptstädtische Damen — so spricht der bekannte Budapester Kliniker *Stiller*, der Beschreiber des Habitus asthenicus —, welche als Sommerfrischler oft in der Hohen Tatra weilten, erkrankten in den Frühlingsmonaten an schwerem Basedow mit Schwellung der unteren Extremitäten. Die thyreotoxischen Hitzegefühle und die äußere Hitze der Jahreszeit veranlaßten die beiden Damen — selbst gegen den Rat des behandelnden Arztes — zur Reise in die Hohe Tatra nach Alt-Schmecks — 1000 *m* über dem Meere. (Die Höhenluft galt damals als allgemeine Kontraindikation bei insuffizientem Herzen.) Groß war die Überraschung des Professor *Stiller*, als sich im Herbste die beiden Damen genesen präsentieren konnten.

Über ähnliche Erfolge berichtet bald auch der englische Kliniker und Balneologe Sir *William Weber*.

Nun beginnt ein Zustrom Basedowkranker nach der Hohen Tatra und nach der Schweiz.

## Werdegang der Basedowbehandlung in der Schweiz und in der Hohen Tatra um die Jahrhundertwende.

Der Zustrom in- und ausländischer Basedowkranker nach beiden Gebirgsgegenden war stark entwickelt, als die glänzende Persönlichkeit des Professor *Kocher* sen. in Bern mit seinen chirurgischen Erfolgen durch Strumaexstirpation die Aufmerksamkeit Basedowkranker auf diese chirurgische Behandlung wachruft und den Fremdenzug Basedowkranker aus den Schweizer Bergen in die Berner Klinik ablenkt. Die Alpenhöhenkurorte werden jetzt nur noch zur Kräftigung der geschwächten Patienten behufs Vorbereitung zur Operation oder nach der Operation aufgesucht, um die Krankheitsresiduen, die nach der vollzogenen Operation zurückblieben, zum Schwinden zu bringen.

## Tatra – Zufluchtsort der Konservativen.

Während bei *Kocher* die Anzahl der chirurgisch behandelten Morbus-Basedow-Kranken an die 4000 heranwuchs, hatte die Anzahl der in der Hohen Tatra konservativ behandelten Basedowiker die Zahl von 4000 überstiegen und befindet sich in weiterem ständigem Ansteigen.

In der Höhenlage von 700—1360 *m* ü. d. M. reiht sich wie Perlen an der Schnur eine Kette von Kurorten an der Südlehne der Hohen Tatra. Die Basedowkranken schätzen den therapeutischen Wert der in der Höhe von 1000 *m* ü. d. M. hoch gelegenen am höchsten ein.

## Klimatotherapie des Morbus Basedowi.

Eine empirische Beobachtungsreihe der Patienten an sich selbst war bei der Wahl des Kurortes und des Klimas das Ausschlaggebende. Patienten der wohlhabenden Klassen, für welche die Möglichkeit bestand, Europa zu durchqueren und die Kurorte aller Breitengrade und Höhenlagen in dem Hochgebirge, in den Mittelbergen, am Lande und an der See an sich auszuprobieren, kehren immer wieder in die Tatra zurück. Die meisten dieser Patienten verweilen 2—3 Monate

in der Höhenluft und erreichen nach ein- oder mehrmaliger kürzerer oder längerer Kurperiode den Grad der Arbeitsfähigkeit bzw. die Genesung. Die vier Jahreszeiten wurden in ihrer Heilwirkung als gleich gut befunden. Jede dieser Jahreszeiten besitzt Klimavorteile dem umgebenden Flachlande gegenüber. Der Sommer ist kühler. Im Frühling und Herbst vollzieht sich in kurzen Stunden die Inversion d. i. die Umkehr der Lufttemperatur. An Stelle der dem Tieflande gegenüber kälteren Sommertemperaturen unserer Höhenluft tritt, im Vergleich zu den Tieflandtemperaturen, jetzt eine Erwärmung der Höhenluft ein, die sich während des ganzen Winters in ganz eigentümlicher Weise erhält und verhält. Das alte Sprichwort aus der Hohen Tatra: Steigt man nur mit einem Stock, wird es wärmer mit einem Rock, gilt für den Herbst, Winter und Frühling. Es ist auch eine auffallende Erscheinung, daß bei den gleichen Temperaturgraden der Höhenluft und der Tieflandluft in den Herbst-, Winter- und Frühlingsmonaten die Höhenluft den Eindruck der wärmeren Luft auf den Menschen ausübt. Die Erklärung für diese Erscheinung liegt in dem Umstande, daß die verdünnte Höhenluft einen bedeutend geringeren Feuchtigkeitsgehalt besitzt und infolgedessen dem Körper weniger Wärme entzieht. Dieser Trockenheit der Luft ist es zu verdanken, daß die Sonne auch in den kühlen Monaten des Jahres die bekannt intensive Strahlung sowohl im ultraroten Wärme- als im ultravioletten chemischen Spektrum entfalten kann. Dieser vorteilhafte Temperaturgang und die wertvolle Sonnenstrahlung sind bei der Behandlung des *Basedow*schen Leidens nur Adjuvantia, d. h. Hilfsmittel, die den Patienten den ganztägigen Aufenthalt im Freien während des ganzen Jahres möglich machen.

Unsere Basedowkurorte liegen an der Südlehne des Gebirges 3—400 *m* über der etwa 600 *m* hoch gelegenen Talsohle und 1600 *m* unter dem 2600 *m* hohen Gebirgskamme, der die Kurorte gegen Nordwinde vollkommen schützt. Die Luft der Berge besitzt auch Eigenbewegungen, die durch die Sonnenerwärmung am Morgen und durch die Wärmeausstrahlung am Abend verursacht werden. Während die von der Sonne erwärmte Luft am Morgen an den Bergen aufwärtssteigt, sinkt die abgekühlte Abendluft in das Tal hinunter und sammelt sich am Talboden, wo sie als Nachtfrost fühlbar wird, während die Lufttemperatur der im Abhangklima sich befindenen Kurorte noch hoch über dem Nullpunkte ist. Diesem Umstande verdanken wir die milden Nachttemperaturen, die das Schlafen der Patienten bei offenem Fenster ermöglichen. Der jour médical erstreckt sich hier nicht auf die Tagesperiode, welche 2 Stunden nach Sonnenaufgang beginnt und 2 Stunden vor Sonnenuntergang endigt, sondern auf alle 24 Stunden des Tages und der Nacht.

Das Kriterium der Höhenluft ist die Luftverdünnung, welche das Heilmittel gegen das *Basedow*sche Leiden und der differente Bestandteil des Höhenklimas ist.

Während zur Charakterisierung des Klimas jener Orte, die in Meereshöhe liegen, die Angabe der Durchschnittstemperaturen ausreicht, muß zur Charakterisierung eines Höhenluftklimas auch der Luftverdünnungsgrad neben dem Durchschnittstemperaturgrad herangezogen werden. Schon *Hann* gliedert jedes Höhenklima in ein barometrisches und thermometrisches. Die Isobaren, welche die Orte des gleichen Barometerstandes miteinander verbinden, und die Isothermen, welche

die Orte der gleichen Temperaturen miteinander verbinden, dienen dabei als Orientierungslinien auf der graphischen Tabelle.

Wenn wir den von unseren Patienten für Basedowkranke als optimal empfundenen Kurort vom Standpunkt seiner barometrischen und thermometrischen Komponente näher betrachten, so finden wir, daß sich hier die Isobare, welche einem Luftdrucke von 670 *mm* entspricht, mit einer Isotherme von nahe +5° C Jahresdurchschnittstemperatur schneidet.

In der Skizze Fig. 53, „Ein empirisches Klimaoptimum für Basedowkranke", ist es ersichtlich, daß der Luftverdünnungsgrad in derselben vertikalen Erhebung über das Meeresniveau auf der ganzen Erdoberfläche derselbe ist. Die Isobaren verlaufen parallel mit der Erdoberfläche, während der Verlauf der Isothermen eine der Erdoberfläche divergierende Richtung verfolgt. Die Isotherme +5° C findet man bei dem 60. geographischen Breitegrade in der Höhe des Meeresniveaus, beim 49. geographischen Breitegrade 1000 *m* hoch über dem Meere, am Äquator selbst schon in einer Höhe von 5000 *m* ü. d. M.

Die Beobachtungen an mehr als 4000 Basedowkranken ließen es erkennen, daß die Herztätigkeit auch der Schwersterkrankten den gesteigerten Ansprüchen der Luftverdünnung in 1000 *m* Meereshöhe bei ruhigem körperlichen Verhalten stets gewachsen war und daß die Patienten in dieser Höhe sich einer gleichmäßig sich bessernden Euphorie erfreuten.

Die Euphorie der thermohypersensiblen Basedowiker steht auch im abhängigen Verhältnis zum Lufttemperaturgrade. Als optimalen Jahresdurchschnittsgrad erkannten wir +4 bis +5° C, wobei die Sommertemperatur selten über +20 bis +25° C steigt, und die Wintertemperatur selten unter —10 bis —15° C sinkt.

Nachdem das optimale barometrische und thermische Höhenklima sich in der Höhe von 1000 *m* auf dem 49. geographischen nördlichen Breitengrade treffen, wird der Basedowkranke, der ein im Binnenlande nördlicher oder südlicher gelegenes Höhenklima aufsucht, vor ein Dilemma gestellt. Hält er sich an das barometrische Optimum, welches zugleich die Heilpotenz des Klimas ist, muß er im Norden auf niedrigere, im Süden auf höhere Temperaturgrade als die oben geschilderten thermisch optimalen rechnen. Legt er das Gewicht auf das thermische Optimum, so erfährt er im Norden ein Manko der Luftverdünnung, im Süden jedoch ein bedeutendes Plus der Luftverdünnung. Es entrollt sich ein neues Problem in der Frage, ob die geringere Höhenlage des Nordens als Therapeuticum genügend stark war oder ob die Circulationsorgane und der ganze Körper den gesteigerten Ansprüchen der größeren Höhe im Süden gewachsen waren.

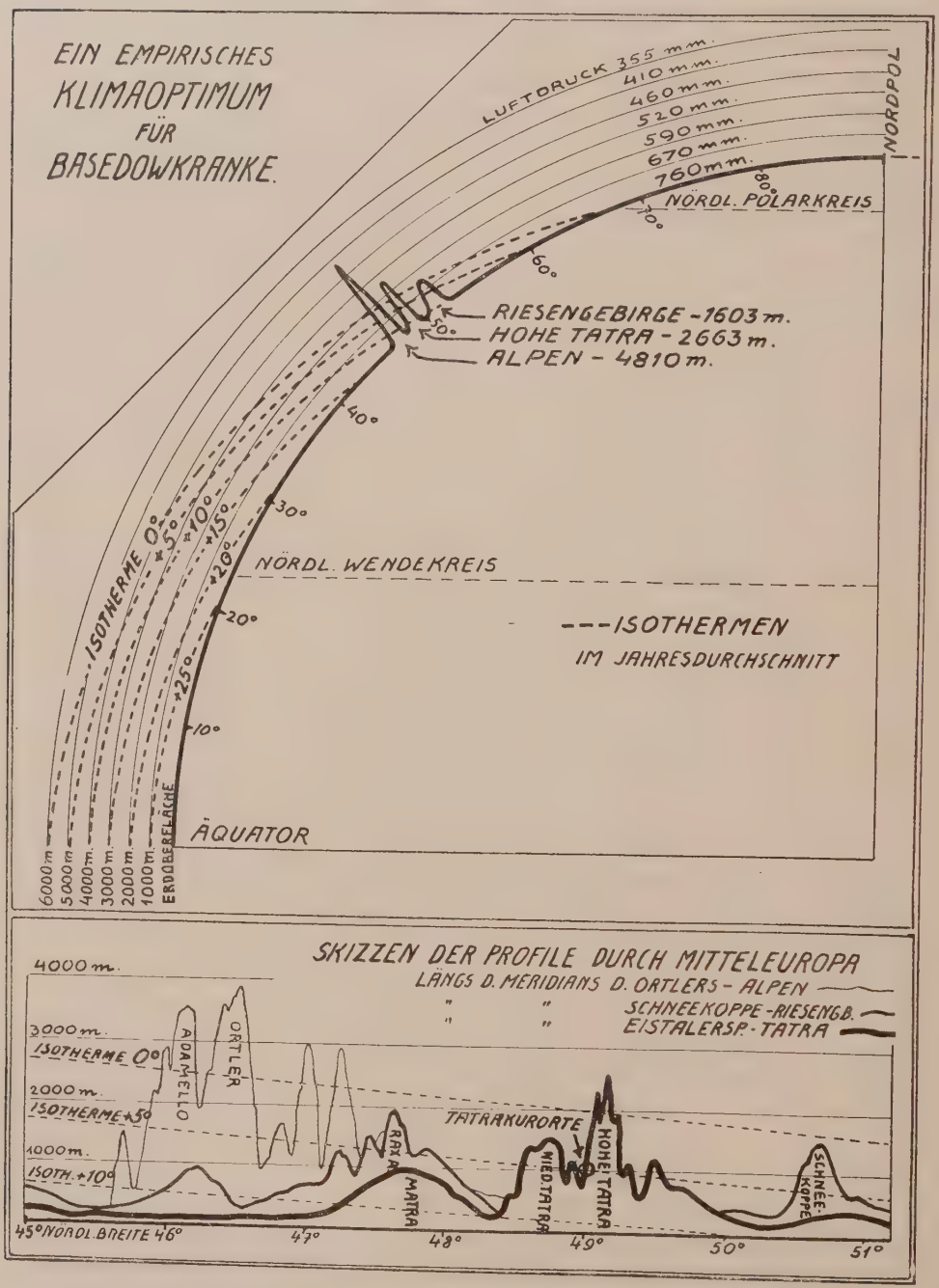
Eine richtige Indikationsstellung für einen Höhenkurort setzt neben der Angabe der Höhenlage über dem Meere eine Kenntnis des geographischen Breitengrades voraus, da der Breitengrad zur Erforschung des thermischen Klimas nötig ist.

Das Vegetationsbild der Berge ist die treue Wiedergabe der thermischen Klimazonen. Die Verschiebung der Höhengrenze der Pflanzenkulturzonen bei Bergen verschiedener geographischer Breitengrade stellen die Skizzen der Fig. 54 dar.

Vom klimatotherapeutischen Standpunkte aus hat die Pflanzenkulturzone der Coniferen (Nadelhölzer), die sog. subalpine Region, für uns die größte Bedeutung, da dieselbe die Trägerin unserer klimatischen Höhen-

kurorte im strengen Sinne des Wortes ist. Die untere Grenze dieser subalpinen Region wird durch die obere Grenze des zusammenhängenden

Fig. 53.




Buchenlaubwaldes bestimmt und befindet sich in den Alpen (46—47° nördl. Br.) in etwa 1300 *m* Höhe, in der Hohen Tatra (49° nördl. Br.) in 800 *m* Höhe, im

Riesengebirge (51° nördl. Br.) in 600 *m* Höhe. Die obere Grenze der subalpinen Region wird gekennzeichnet durch die obere Waldgrenze der Coniferen. Dieselbe ist anzutreffen in den Alpen in etwa 2000 *m*, in der Tatra in 1500 *m*, im Riesen-

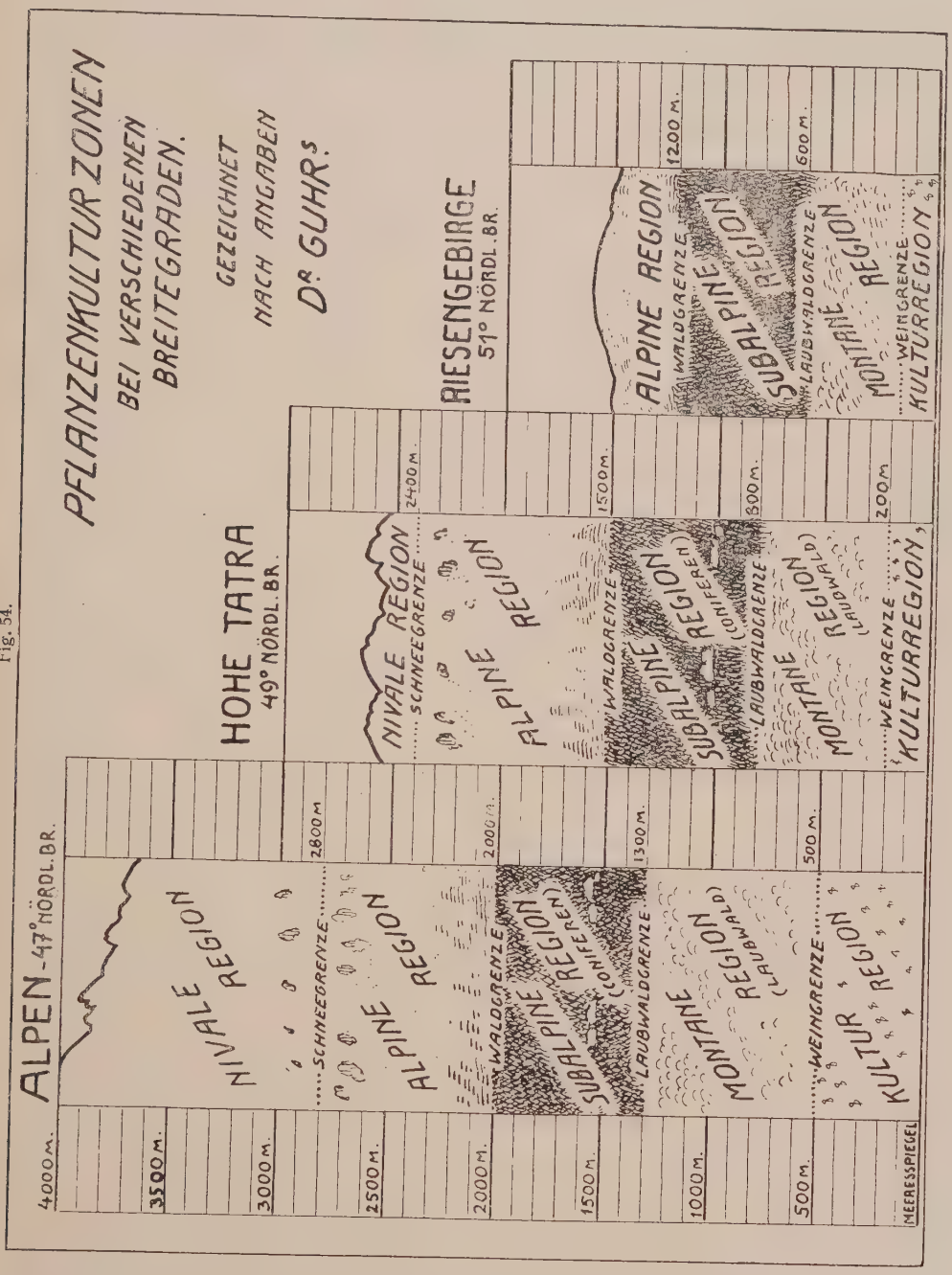



Fig. 54.

gebirge in 1200 *m* Höhe. Die Grenzen der einzelnen Pflanzenkulturzonen bei den drei Gebirgsstöcken lassen Verschiebungen erkennen, bei denen die Wirkung verschiedener ozeanischer Einwirkungen auch bemerkbar ist. Während die Hohe Tatra binnenlandeinwärts liegt, sind die Alpen mehr in dem Bereiche der

sirokkalen Luftströmungen, das Riesengebirge ist den an Wolken reichen Luftströmungen vom Atlantischen Ozean mehr ausgesetzt, wie es aus Fig. 55 ersichtlich ist.

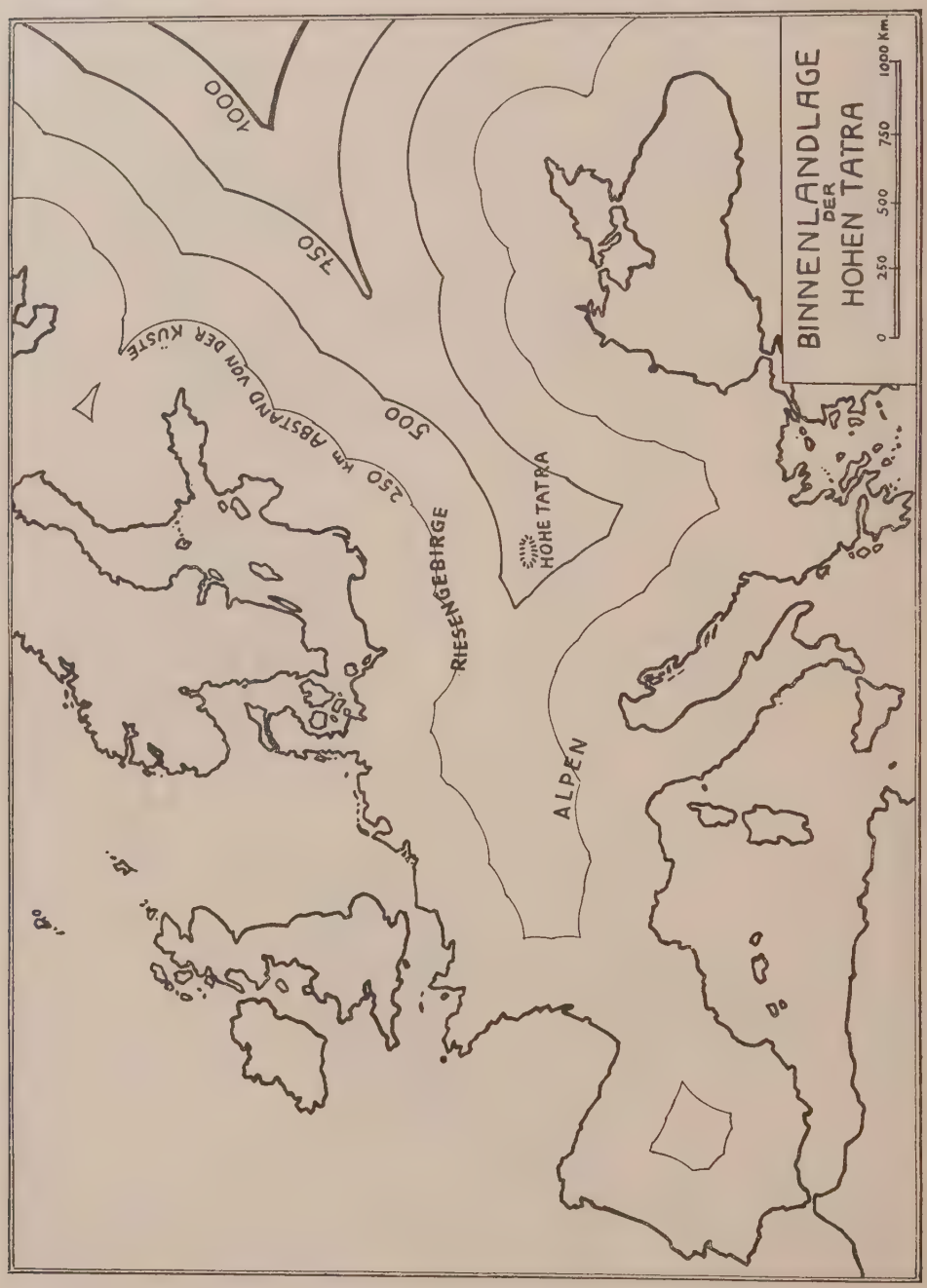



Fig. 55.

## Witterungsempfindlichkeit der Morbus Basedowi-Kranken.

Rheumatiker und Sympathicotoniker sind die Prototypen der wetterempfindlichen Menschen. Ihre Empfindlichkeit ist voneinander ganz abweichender Natur.

Der Rheumatiker leidet am meisten unter den Wetterstürzen, die ihr Herannahen mit Fallen des Barometers anzeigen, gewöhnlich vom Atlantischen Ozean als ringförmige Barometerdepressionen, Zyklone genannt, über England und die Nordküste Centraleuropas ostwärts und südwärts, die *Köppen*schen Minimastraßen verfolgend, vordringen. Gegen diese Zyklone der nördlichen Küsten ist der Sympathicotoniker bzw. Morbus Basedowi-Kranke vollkommen tolerant. Ihn reizen die südlichen, trockenwarmen, elektrisch hoch geladenen Winde, die am intensivsten an der Küste des Mittelländischen Meeres und in den Nordtälern der Alpen anzutreffen sind. Sirokko und Föhn sind geeignet, die Euphorie Basedowiker so intensiv zu schädigen, daß sie auf den Kurverlauf störend einzuwirken fähig sind. Der Rheumatiker ist gegen diese Winde weniger empfindlich. Ihm wird gerne das Beiwort Zyklonopath gegeben, während dem Sympathicotoniker und Morbus-Basedowi-Kranken die Bezeichnung Sirokkopath und Föhnopath erteilt wird.

Basedowkranke sind selten Freunde des Reisens am Trockenen und zur See, da sich ihre otolithischen Organe des körperlichen Gleichgewichtes in einem Übererreizungszustande befinden. Nicht nur das Fahren zu Wasser, zu Lande und in der Luft löst bei ihnen die Erscheinungen der Seekrankheit leicht aus, sondern der Anblick von Badenden am bewegten Meeresstrande ist schon geeignet, sie seekrank zu machen, trotzdem sie ruhig auf festem Boden stehen. Schaukelnde Bewegungen aktiver oder passiver Art sind geeignet, ihre Gleichgewichtseuphorie zu stören.

Kurorte im Abhangsklima der Südlehnen der Berge des 49. Breitegrades sind von Sirokko- und Föhnschädlichkeiten so ziemlich verschont. Die warmen Südwinde werden beim Aufwärtssteigen an den Berglehnen abgekühlt, dadurch wächst die relative Luftfeuchtigkeit und schwindet die Spannung der elektrischen Ladungen.

Unser Basedowkurort Tatranska Polianka ist föhn- und sirokkofrei. Föhnfrei, da er an der Südlehne des Gebirges liegt, sirokkofrei, da die Tatra, vom Mittelländischen Meere über 750 *km* weit entfernt, durch eine Reihe von Hügelketten vom Meere getrennt, landeinwärts liegt (s. Tabelle III). Der Sirokko wird während der langen Wanderung über die Hügelketten seiner Wärme, relativen Trockenheit und Elektrizität beraubt. Das Vordringen der entnervenden tropischen Warmluftströmungen wird hier durch die Gegenströmung der polaren Kaltluft, die erfrischend und wohltuend in der Tatragegend oft anzutreffen ist, abgeschwächt.

Wie die Sympathicotoniker die warme Trockenluft schlecht vertragen, vertragen sie die warme, gesättigte, schwüle Luft auch schlecht. Eine Schwüle der Luft beginnt bei Temperaturen von über $+23^{\circ}$ C bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von über 60%. Wärme und Feuchtigkeit in diesem Grade trifft man in Gebirgen unseres Breitengrades nur in geschlossenen Tälern in der Nähe des Talbodens an. Die Tatra in ihrem Binnenlandklima zeichnet sich durch die Trockenheit ihrer Luft aus, wie auch durch das geringe Quantum ihrer Niederschläge. Die Höhe der Jahresniederschläge der Hohen Tatra in unserer Station 1000 *m* ü. d. M. erreicht kaum 700 *mm*. Die Südlehne der Hohen Tatra liegt an der Leeseite der Regen bringenden Westwolken. Die gleich hoch gelegenen Orte der Luvseite verzeichnen Jahresniederschläge von über 1000 *mm*.

## Resumée.

Als Klimaoptimum gegen das *Basedow*sche Leiden erkannten wir die Orte von 1000 *m* Höhenlage über dem Meere, von etwa 49° geographischer nördl. Br. Die Orte sollen im Abhangklima der Südlehnen liegen, Windschutz gegen Norden besitzen, an Wäldern reich sein, damit die gegen Sonnenbestrahlung überempfindlichen Patienten bei ihren Liegekuren im Freien Schatten vorfinden. Die Orte sollen föhn- und sirokkofrei sein. Das Leben in dem Kurorte sei nicht zu geräuschvoll. Körperliche und geistige Ruhe bahnen die Wege zur Entspannung der vegetativen und oft psychischen Überreizungszustände.

## Krankheitsverlauf des Basedowschen Leidens bei Patienten, die in das Höhenklima (1000 *m* ü. d. M., 49° nördl. geographischer Br., Abhangsklima, frei von Sirokko und Föhn, reich an Nadelholzwaldungen) versetzt wurden.

Es ist eine allgemeine Wahrnehmung, daß alle Patienten vom ersten Augenblicke des Eintreffens in das Höhenklima eine Erleichterung des Krankheitszustandes, ein Gefühl der Besserung, eine Intensitätsabschwächung einzelner prävalierender Symptome empfinden und anzeigen, und daß diese Besserung bis zum Grade der vollen Heilung ständig fortschreitet.

Der Grad des Genesungsfortschrittes ist proportionell der Dauer des Aufenthaltes.

Das *Basedow*sche Leiden kommt hier zum vollkommenen Verschwinden und ist unter den ansässigen Einwohnern nicht anzutreffen, obwohl viele von ihnen den Daueraufenthalt deshalb hierher verlegt hatten, weil sie an Basedow litten.

In der Höhe von 640 *m* unseres Breitengrades sahen wir bei der Stammbevölkerung, die sonst kropffrei ist, einige Fälle von Morbus Basedowi auftreten, die bei einem Aufenthalt in 1000 *m* Höhe der Genesung zugeführt werden konnten.

In der Höhe von 1350 *m* war das Schwinden einiger Morbus Basedowi-Symptome, trotzdem die Patienten ihre Arbeitsfähigkeit vollkommen wiedererlangt hatten, langwieriger als in der Höhenlage von 1000 *m*.

Der Kuraufenthalt hat eine Dauer von sechs Wochen bis drei und mehreren Monaten und soll nach Möglichkeit zwei- bis mehrmal in den darauffolgenden Jahren wiederholt werden. Die Besserung des Leidens hält nach Abschluß des Aufenthaltes in der Höhenluft in der Heimat weiter an. Die erste Kurperiode führt im allgemeinen zur Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit und schafft dem Patienten eine Basis, auf der er durch Führung einer hygienisch-diätetischen Lebensweise den Gang der Besserung weiter fördern kann. Das Höhenklima leitet eine ruckweise einsetzende Umformung der inneren Hormonalzustände ein, wie es später aus unseren Stoffwechsel- und biochemischen Untersuchungen ersichtlich ist.

## Status praesens der Patienten beim Eintreffen als Basis einer Gruppierung.

Gruppe 1. Die Fälle mit Herzdekompensation — Herz-Nieren-Insuffizienz —, Stauungsödemen der unteren Extremitäten, Wasserergüssen in die Bauch-

und Brusthöhlen, Struma während der Dekompensation oft ganz geschwunden, Carotiden schwirren, Herz vergrößert, Töne blasend, Puls bis über 200. Im Urin Albumen, Cylinder, Epithelien. Oft Hyperthermie, großer Durst, schweres Krankseinsgefühl.

Gruppe 2. Die Fälle mit hochgradiger Abmagerung, succulenter, diffus braun pigmentierter Haut, großer Hyperthermie, Anorexie, unstillbarem Erbrechen, diffusen Diarrhöen, großem Durstgefühle, psychischer Unruhe, Jactation, trockener Zunge mit lederartigem Belag der Zunge wie Rohfleisch ohne Papillärzeichnung, Gingivitis, zähem Speichel und zähem Nasensekret im Rachen, Mundlippen feucht oder ausgetrocknet mit braunem Krustenbelag, Pulszahl bis über 200, Herz wühlend, vergrößert, Struma in der Mehrzahl der Fälle geschwunden.

In dieser Gruppe sind die meisten durch Jodmedikation geschädigten Patienten anzutreffen, deren Zahl in dem letzten Dezennium bedeutend anstieg. Die Gruppe der Jodgeschädigten enthält die schwersten Erkrankungsformen, welche oft einen foudroyant raschen, bösen Verlauf nehmen, im Gegensatz zu den schwersten Fällen der Gruppe 1, die sich oft als benigner erweisen.

Gruppe 3. Alle ambulanten Fälle, bei denen bald das eine, bald das andere der Symptome vorwaltet, die sich im Stadium der großen Magerkeit oder Fettsucht, mit oder ohne Struma, befinden, bei denen Durst und Heißhunger oder Appetitlosigkeit, Herzklopfen, Unruhe, Schwäche, Hyperthermien, Oppressionsgefühle, Haarausfall, Zittern, Hautjucken, Hautentfärbungen und Hautverfärbungen bunt durcheinander wechseln.

Die Grenze zwischen dem wirklichen Basedow und dem *Stern*schen Basedowoid oder Formefruste kommt gelegentlich der Ausheilung der schweren Fälle ebenso zum Schwinden wie bei der Verschlimmerung der leichten Fälle.

Gruppe 4. Die Prophylaktiker, Abkömmlinge von Basedowikern oder Tuberkulotikern, die sich als Sympathicotoniker, Vascularisationsneurotiker oder vegetativ Stigmatisierte (*v. Bergmann*) kundtun.

Gruppe 5. Die Strumaexstirpierten zerfallen in zwei Untergruppen.

Untergruppe *a*: Keine nachweisbaren Residuen der Struma bei Übrigbleiben einer größeren oder kleineren Anzahl von verschiedenen Basedowsymptomen.

Untergruppe *b*: Zur Hypertrophie neigende Strumareste, zu deren Vergrößerung sich die Vermehrung der Basedowerscheinung und das Schwererwerden des Krankheitsbildes beizugesellen pflegt.

Gruppe 6. Die bei Strumaexstirpierten oft auftretenden Pleuritiden und tuberkulösen Lungeninfiltrationen, die darauf hindeuten, daß durch die Schilddrüsenentfernung der Körper auch Immunitätsfähigkeiten einbüßt.

Für alle Patienten der 6 Gruppen ist die Höhenluft als das differente Heilmittel zu betrachten, neben dem Medikamente bloß zur Bekämpfung von Herz-, Magen-, Darmstörungen oder zur Bekämpfung von sonstigen interkurrenten Erkrankungen mit herangezogen wurden.

Über die Erfolge dieser Behandlungsmethode berichtet die Zusammenstellung von 1250 meiner Basedowkranken, über die ich spätere Berichte erhalten konnte.

Unter den 1250 Basedowkranken waren 261 = 22% männliche und 989 = 78% weibliche.

Die Patienten wurden in 2 Gruppen geteilt. In der Gruppe 1 führen wir die schweren Erkrankungsformen mit Herzinsuffizienz und Stauungsödemen an. In der Gruppe 2 bringen wir alle übrigen Patienten, die laut der vorherigen Einteilung in die Gruppen 2, 3 und 5 gehören.

Skizze 4.

1. Dekompensiert:

**136** (**10·1%** der Gesamterkrankten) dekompensiert,
davon männlich . . . . . 25 = 18·4%
weiblich . . . . . 111 = 81·6%

männlich, geheilt . . . . . 5 = 20% } 41 = 26%
weiblich, „ . . . . . 36 = 33% }

männlich, dekompensiert, gebessert . . 19 = 76% } 86 = 68·2%
weiblich, „ „ . . 67 = 60% }

männlich, dekompensiert, Abgang . . 1 = 4% } 9 = 5·6%
weiblich, „ „ . . 8 = 7% }

2. Kranke mit kompensiertem Herzen:

männlich, kompensiert . . 236 = 21·1% } **1114** kompensiert = 89·9%
weiblich, „ . . 878 = 78·9% }

männlich, kompensiert, geheilt . . . . 51 = 21·6% } 191 = 18·8%
weiblich, „ „ . . . . 140 = 16·1% }

männlich, kompensiert, gebessert . . 184 = 78% } 907 = 80·1%
weiblich, „ „ . . 723 = 82·5% }

männlich, kompensiert, Abgang . . . 1 = 0·4% } 16 = 1·1%
weiblich, „ „ . . . 15 = 1·4% }

Von 1250 Kranken sind: geheilt . . . . . 232 = 18·44%
gebessert . . . . . 993 = 79·54%
Abgang . . . . . 25 = 2%

(Statistik von vor 1924. Dieselbe ist nicht vollkommen, da die unserer Beobachtung entgangenen Vollheilungen in dieselbe nicht aufgenommen werden konnten. Die Beurteilung des Heilungsgrades unterlag der Kritik des Internisten.)

Die Aufnahme der Patienten erfolgt stets ohne Einschränkungen, auch die schwersten, hoffnungslos scheinenden Fälle werden aufgenommen, da in der Gruppe der allerschwerst Erkrankten bei 94·2% derselben ein Erfolg schon in der Altperiode vor der Heranziehung der Diätetik erzielbar war. Es fällt auf, daß die Gruppe der Schwererkrankten 26% Vollheilungen aufweist, während die der Leichterkrankten nur 18·8%. Die Erklärung dieses paradoxen Resultates ist dem Umstande zuzuschreiben, daß die Mitglieder der ersten Gruppe ihrer Kur eine bedeutend längere Zeit widmeten als die Mitglieder der zweiten Gruppe.

Von den subjektiven Krankheitserscheinungen schwindet als erstes die Hyperthermie, das Hitzegefühl. Das Schwinden dieses Hitzegefühls empfinden die Patienten nicht nur im Sommer, wenn ihnen beim Eintreffen in dem Höhenkurort

die kühle Gebirgsluft entgegenweht, sie empfinden es auch im Winter, wenn sie aus dem kalten Tieflande in die wärmeren Regionen der Höhe gelangen. Mit dem Schwinden der Hyperthermie parallel nimmt die Steigerung des Stoffwechsels ab und beginnt die Körpergewichtszunahme.

Die in ihrer Heimat oft trotz großer Nahrungsaufnahme abmagernden Patienten erfreuen sich von dem Tage ihrer Ankunft an einer Körpergewichtszunahme, die mit Ödemen, Diarrhöen Eintreffenden dann, wenn diese Zustände behoben sind.

Die Muskelkraft wächst. Schwäche der Extensorengruppen, speziell des Quadriceps cruris, ist oft eines der ersten Krankheitssymptome, die dem Patienten beim Einsteigen in den elektrischen Wagen oder in die Eisenbahn auffällt. Das unstillbare Erbrechen, die Salivation, die Polydipsie, Bulimie, die Bronchitiden mit ihrem glasigen, zähen Schleim hören auf. Das Herzklopfen, die Hastigkeiten der Bewegungen dämpfen sich.

Diesen gleichmäßigen Gang der Besserung des Morbus Basedowi beweisen auch alle klinisch-chemischen, bei Morbus Basedowi gebräuchlichen Untersuchungsmethoden.

Die Blutdruckmessungswerte nach *Rivarocci-Korotkoff* zeigen bei der Aufnahme des Patienten einen höheren Stand in der Phase der Systole als bei einem gesunden Menschen und einen niedrigeren in der Phase der Diastole. Zum Beispiel bei einem 14jährigen Mädchen wurde der maximale Blutdruck 180, der minimale 0 *mm* befunden. Am Ende der Höhenkur betrugen dieselben Werte 120 bzw. 80 *mm*.

Nach Dezennien geordnet sehen wir das Sinken des systolischen Blutdruckes im 1. Dezennium bei 1 Fall von 170 auf 120, im 2. Dezennium bei 16 Fällen von 140 auf 130, im 3. Dezennium bei 64 Fällen von 142 auf 131, im 4. Dezennium bei 75 Fällen von 141 auf 122, im 5. Dezennium bei 49 Fällen von 160 auf 141, im 6. Dezennium bei 37 Fällen von 171 auf 148, im 7. Dezennium bei 6 Fällen von 190 auf 160 und im 8. Dezennium bei 1 Fall von 136 auf 126 sinken.

Die Gasstoffwechselbestimmungen ergaben nach 1monatlicher Beobachtung folgende Durchschnittsresultate der Besserung: im 1. Dezennium 19%, im 2. Dezennium 24%, im 3. Dezennium 18%, im 4. Dezennium 24·5%, im 5. Dezennium 24·5%, im 6. Dezennium 18·5% Abnahme des Gasstoffwechselumsatzes.

Die Muskelkraft wurde mit dem Ergometer für Faustdruck eingestellt gemessen. Die Zunahme der Druckkraft der Faust ergab im 2. Dezennium einen Zuwachs von 14, im 3. Dezennium einen von 12, im 4. Dezennium einen von 9, im 5. Dezennium einen von 9, im 6. Dezennium einen von 7·5, im 7. Dezennium einen von 11 Druckeinheiten pro 1 Monat berechnet. Die Kraftentfaltung der Patienten ist interkurrenten kleineren Schwankungen ausgesetzt. Gemütsdepressionen, vorhergegangene Arbeitsleistungen, Föhn oder schwüles Wetter u. s. w. setzen den Druckgrad der Muskelkraft vorübergehend herab.

Die Bestimmung des Kreatiningehaltes des Urines, welche von unserem Anstaltsarzte Dr. *Feldmann* durchgeführt wurde, brachte uns Resultate, aus denen ein gradueller Einklang zwischen Schwere des Basedow und der Kreatinin-

ausscheidung erkennbar war. Auch befinden sich die Ergebnisse der Kreatininbestimmung mit dem Resultate der Gasstoffwechselbestimmungen in vollem Einklange. Bei 70% der Stoffwechselsteigerung wurden etwa 400 *mg* des Kreatinins in dem Liter Urin gefunden, während bei 30% der Stoffwechselsteigerung der Kreatiningehalt im Liter Urin die Höhe von etwa 800 *mg* aufwies. Bei normalem Gasstoffwechsel enthält der Liter Urin 1400 *mg* Kreatinin.

Die Kreatininbestimmung auf colorimetrischem Wege nach *Authenried* ist seiner Einfachheit halber die Methode der Wahl, auch für den praktischen Arzt, um den jeweiligen Stand des Grundumsatzes aproximativ bestimmen zu können. Unsere neueren Beobachtungen ergaben, daß die Kreatininausscheidung bei den Fällen der Strumabestrahlten von dem Normalen abweicht.

Der Blutzuckerspiegel zeigt in seinem Verhalten bei Morbus-Basedowi-Kranken in der Höhenluft eine Gleichmäßigkeit des Sinkens, welche ihn zu einem Gradmesser der Krankheit prädestiniert. So sehen wir die Höhe des Blutzuckerspiegels bei 25 Fällen im Laufe von 6 Wochen im Durchschnittswerte von 0·132% auf 0·097% sinken; in dem Falle P. von 0·177% auf 0·100% im Laufe von 5 Monaten sinken. In sämtlichen Fällen ohne Insulindarreichung.

Qualitativ-quantitative Blutbestimmungsresultate: das Blutbild von 350 Fällen ergibt bei der Aufnahme in die Anstalt, beim Eintreffen in die Höhenluft in 5·5% aller Fälle 2—3 Millionen roter Blutkörperchen, in 25% 3—4 Millionen, in 61·5% 4—5 Millionen, in 8% aller Fälle über 5 Millionen.

Hämoglobin nach *Sahli*: in 1% der Fälle 40—60%, in 44% der Fälle 60 bis 80%, in 55% der Fälle 80—100% Hämoglobin.

Farbenindex: bei 42% aller Fälle 1, bei 45% größer als 1, bei 13% kleiner als 1.

Anzahl der Lymphocyten: unter 30% 19% der Fälle, über 30% 81% der Fälle. Im Durchschnitte konnten wir eine Abnahme der Lymphocytenzahl von 39% auf 28% konstatieren.

Die Güte der Erythrocyten und des Hämoglobins deutet auf einen hormonalen Reizzustand durch das Thyroxin auf die blutbildenden Organe hin.

Der Augentrias bzw. die Augenerscheinungen bessern sich allmählich. Nicotingenuß steht der Rückentwicklung des Exophthalmus hindernd im Wege.

Die Neigung zu alimentären und toxischen Dermatosen, der Pruritus und Prurigo bessern sich. Die Verschiebungen des Hautpigmentes der Ent- und Verfärbungen (Vitiligo und Chloasma) beanspruchen jedoch längere Zeit, in einzelnen Fällen einige Jahre.

Die Struma in ihrer äußeren Erscheinung ist Schwankungen unterworfen, die sich in dem Allgemeinbefinden des Patienten in keiner Weise manifestieren; im Gegenteil nahmen wir es wahr, daß nach Diarrhöen oder Körpergewichtsverlusten exogener Natur Volumabnahme der Struma selbst erfolgte, während bei rasch einsetzenden Körpergewichtszunahmen ein Größerwerden der Schilddrüse, trotz Besserung aller Basedowsymptome, in der ersten Phase der Basedowkuren beobachtet werden kann. Vorsichtige Verabreichung von kleinsten Joddosen, mit Vorliebe subcutan, Alival 0·2 zwei- bis dreimal wöchentlich oder Eigenblut subcutan 5 *g*, erwiesen sich als wirkungsvoll. Gut bewähren sich die Röntgen- oder Radiumbestrahlungen auf die Struma.

## Die Abnahme der Alkalireserve im Blute bei einem Aufenthalte in verdünnter Luft.

Einer der wertvollsten Befunde der Klimaphysiologie ist die Erkenntnis dessen, daß die verdünnte Luft bei ihrer Einwirkung auf den menschlichen und tierischen Körper eine chemische Verschiebung im Säure-Basen-Gleichgewicht des Blutes nach der sauren Seite zu verursacht.

| Name | Datum | Grundumsatz in Prozenten | Alkali in Prozenten | Blutzucker in Prozenten |
|---|---|---|---|---|
| Z. M. | 3. August | + 84 | 59 | 0·139 |
| | 29. August | + 45 | 53 | 0·110 |
| S. P. | 21. Juni | + 15 | 64·4 | 0·093 |
| | 29. Juli | + 7 | 55 | 0·093 |
| D. M. | 31. Juni | + 15 | 61·4 | 0·106 |
| | 24. Juli | + 7 | 55 | 0·110 |
| L. operiert | 5. September | normal | 77·7 | 0·112 |
| | 7. Oktober | − 4 | 62·3 | – |
| 1929 | 3. Mai | − 4 | 58·4 | 0·080 |
| B. J. | 16. Juli | + 24 | 51·9 | 0·080 |
| | 3. August | + 6 | 51·2 | – |
| J. M. | 29. Oktober | + 32 | 53·8 | 0·093 |
| | 10. November | + 30 | 53·3 | 0·075 |
| Z. V. | 17. September | + 36 | 64·1 | 0·113 |
| | 20. Dezember | + 10 | 61 | 0·100 |
| T. | 10. August | + 80 | 58·6 | – |
| | 20. September | + 39 | 49·1 | – |
| D. M. | 19. August | + 62 | 66·2 | 0·071 |
| | 20. September | + 60 | 51 | 0·071 |
| K. | 6. August | + 36 | 72 | 0·080 |
| | 26. September | + 25 | 54·8 | – |
| T. | 4. September | + 43 | 62·4 | 0·080 |
| | 11. Oktober | + 10 | 58·6 | 0·080 |
| P. J. | 12. Juli | + 18 | 55·7 | 0·106 |
| | 11. September | normal | 51 | 0·083 |
| A. A. | 6. Juli | + 52 | 60 | 0·100 |
| | 20. Juli | + 51 | 59·5 | – |
| B. D. | 9. September | normal | 65 | 0·083 |
| | 24. September | „ | 64·3 | 0·093 |
| D. K. | 5. September | + 4 | 66·2 | 0·113 |
| | 24. November | − 7 | 59·2 | 0·074 |
| 1929 | 12. September | − 4 | 47·1 | 0·100 |
| W. J. | 2. Juli | + 15 | 67·2 | 0·077 |
| | 27. Juli | + 27 | 61·4 | 0·007 |
| Sch. D. | 30. Juni | + 40 | 45·3 | 0·104 |
| | 24. Juli | + 36 | 45·3 | 0·104 |
| P. R. | 4. Juni | + 88 | 59·8 | 0·143 |
| | 6. September | + 50 | 58·6 | 0·107 |
| | 27. Februar | + 35 | 60·5 | 0·097 |
| 1929 | 18. August | + 27 | 60 | 0·107 |
| Dr. R. | 29. August | + 44 | 49·7 | 0·100 |
| | 18. September | + 28 | 49 | 0·093 |

*Detre* (Klinik *Koranyi*) stellt fest, daß die allgemein bekannte Zunahme des Hämoglobins und der roten Blutkörperchenzahl bei Menschen, welche in verdünnte Luft, sei es im Gebirge oder in pneumatischen Kammern, kommen, unterbleibt, wenn er mit reichlichen Gaben von Alkalien der durch die Luftverdünnung verursachten Verschiebung des Blutchemismus nach der sauren Seite zu vorgreift.

*Sondek* hat nachgewiesen, daß das Thyroxin in saurem Milieu eine schwächere Wirkungsweise entfaltet als im alkalotischen. Aus dem leuchtet ein, daß der

Chemismus im Körper eines in die Höhenluft eingetretenen Menschen nach der sauren Seite verschoben, für die Thyroxinwirkung ungünstiger eingestellt ist als im Flachlande, d. h. in dem durch Höhenluftwirkung angesauerten Medium kann das Thyroxin eine schwächere Wirkungskraft entfalten als im alkalotischen Tieflandmedium.

Es ist bekannt, daß die Einstellung des Säure-Basen-Gleichgewichtes einen stark individuellen Charakter hat, an dem der Körper mit großer Zähigkeit festhält; ferner ist es bekannt, daß die diätetisch medikamentöse Beeinflußbarkeit desselben von kurzer Dauer ist.

Die Höhenluft jedoch hat einen anhaltenden Einfluß auf den Blutchemismus, wie es die Untersuchungen, die ich bei unserem Krankenmaterial veranlaßte, ergeben. Dieselben wurden von den Anstaltsärzten *Guhr, Kunsch, Feldmann, Wilhelm* und Chemiker *Krauss* durchgeführt. Wir fanden, daß das Säure-Basen-Gleichgewicht der Basedowiker, alkalotisch eingestellt, in der Höhenluft eine Verschiebung im Blute nach der acidotischen Seite zu erfährt, sowohl bei Strumaexstirpierten als nicht operierten Basedowkranken. Die Abnahme der Alkalireserve verlief parallel mit der Abnahme des Grundumsatzes und konform mit der allgemeinen Besserung und dem Blutzucker.

## Resumée.

Morbus Basedowi kann in jeder Dekade des menschlichen Lebens auftreten. Die ersten Symptome des Leidens meldeten sich bei unserem Krankenmaterial, wenn keine besonderen Ursachen mitwalteten, vorwiegend in den Frühlingsmonaten, hindeutend auf die Stubenschäden des Winters und Mangelhaftigkeit der Winterernährung. Unverkennbar ist die häufigere Schädigung des weiblichen Geschlechtes. Spontanheilungen sind bekannt. Besserungen durch Luft-, Diät- und Lebensweiseänderungen sind beobachtet. Heilung durch das Höhenklima ist restlos erzielbar, wenn der Patient den provozierenden Gelegenheitsursachen durch Pflege der Freiluft, der gemischten, an B-Vitaminen reichen Ernährung vorzubeugen im stande ist.

Von den drei differenten Heilverfahren, die den Anstoß zur Genesung geben, die chirurgische, die röntgenologische und die Höhenluftbehandlung, verdient die letztere nicht nur des Konservativismus halber, einer wichtigen Lebensdrüse gegenüber, den Vorrang, sondern auch deshalb, weil sie Krankheitsresiduen, welche nach den ersten zwei Heilverfahren zurückbleiben, zum Verschwinden bringen kann. Auch nimmt die Höhenluft als Prophylakticum der Prädisponierten und als Therapeuticum der vegetativ Stigmatisierten im Heilschatze der Medizin eine führende Stellung ein. Erklärung der Höhenluftwirkung: Dem verringerten Partialdrucke des Oxygens und der Kohlensäure in der Höhenluft steht die überall gleiche Gasspannung des Oxygens und der Kohlensäure im menschlichen Blute gegenüber. Dieser Spannungsdifferenz ist die Erschwerung der Oxygenaufnahme und die Erleichterung der $CO_2$-Abgabe zuzuschreiben. Gesteigerte Abgabe des $CO_2$ ist gleichbedeutend mit dem gesteigerten Verluste von Alkalireservewerten. Diese Verschiebung des Chemismus ist die große Umformung des Körpers durch die Höhenluft, dieselbe beleuchtet den Heilungsvorgang des Morbus Basedowi in der Höhenluft.

# Tod und Herz.

Von **Hermann Beitzke,** Graz.

Inhaltsübersicht.

Seite

I. Herztod infolge von Ursachen, die im Herzen selbst liegen . . . . . 330
Tod durch Herzmißbildungen . . . . . 330
Tod durch Kreislaufstörungen im Herzmuskel . . . . . 333
Tod durch Stoffwechselstörungen im Herzmuskel . . . . . 338
Tod durch Myokarditis . . . . . 340
Tod durch Endokarditis . . . . . 344
Tod durch Herzklappenfehler . . . . . 348
Tod durch Herzverletzungen . . . . . 351
Tod durch Herzgeschwülste . . . . . 354
II. Herztod infolge von Ursachen, die außerhalb des Herzens liegen . . . . . 354
Tod durch Perikarditis und ihre Folgen . . . . . 354
Tod durch Herztamponade . . . . . 357
Herztod durch Behinderung des kleinen Kreislaufs . . . . . 357
Herztod durch Hindernisse im großen Kreislauf . . . . . 359
Herztod aus anderen Ursachen . . . . . 361

Herz, Lungen und Hirn nannten bereits die alten Ärzte die „Artria mortis", die Eintrittspforte des Todes. Wenn eins dieser Organe seine Tätigkeit einstellt, hört das Leben in kürzester Zeit auf. Wenn irgend ein anderes Organ versagt, so ist nach Aufhören seiner Funktion das Leben immer noch kürzere oder längere Zeit möglich, und wenn schließlich doch der Tod die Folge ist, so tritt er durch eine der drei genannten Pforten ein, am häufigsten durch das Herz. Der Schlag des Herzens ist im Volksbewußtsein so eng mit dem Leben verknüpft, daß das Sterben mit dem Aufhören des Herzschlags schlechthin gleichgesetzt wird.

Wenn das Herz zu schlagen aufhört, so ist also die Ursache hierfür durchaus nicht immer im Herzen selbst zu suchen. Wiederholt ist von gewichtiger Seite (*Orth*[67], *Brugsch*[5]) hervorgehoben, daß die Diagnose „Herzlähmung" auf den Totenscheinen sehr häufig eine irreführende ist. So versagt z. B. bei manchen Krankheiten das Herz im wesentlichen infolge Darniederliegens des central regulierten Gas- und Stoffwechsels, bei anderen infolge Lähmung der Vasomotoren. In derartigen Fällen braucht am Herzen bei der Sektion keine Veränderung vorhanden zu sein; die maßgebenden anatomischen Befunde sitzen anderswo. Im folgenden soll nur von solchen Fällen die Rede sein, wo der Tod durch anatomische Veränderungen des Herzens bedingt ist, sei es, daß diese Veränderungen für sich allein Todesursache sind, sei es, daß sie den Tod — neben anderweitigen Erkrankungen — wesentlich mitbedingt haben. Ob das der

Fall ist, läßt sich bei der Sektion durch die Untersuchung des Herzens allein nicht beurteilen, sondern es muß immer der ganze Sektionsbefund herangezogen werden. Insbesondere kann der Grad der Weite oder der Füllung der Herzhöhlen nicht ohneweiters für die Todesart verwertet werden. Das Herz bleibt stets in Diastole stehen. Nach etwa 1—2 Stunden bringt die eintretende Totenstarre des Herzmuskels die Kammern (meist auch in geringem Grade den linken Vorhof) zur Contraction, falls nicht eine schwere Erkrankung des Myokards vorliegt. Nach 20—30 Stunden löst sich die Totenstarre wieder. Weite und Füllungszustand der Herzhöhlen hängen also wesentlich vom Zeitpunkte der Sektion ab; nur unter Berücksichtigung dieses Umstandes gestatten sie Rückschlüsse auf die Todesart.

## I. Herztod infolge von Ursachen, die im Herzen selbst liegen.

### Tod durch Herzmißbildungen.

Viele angeborene Mißbildungen des Herzens schließen ihrer Art oder ihrer Schwere nach die Lebensfähigkeit außerhalb des Mutterleibes von vornherein aus. Sie kommen für eine ärztliche Behandlung nicht in Betracht. Andere Fehler, wie ein weit offenes Foramen ovale oder ein kleiner Defekt im Septum ventriculorum, sind so gering, daß sie niemals alleinige oder unmittelbare Todesursache werden können. Hier veranlaßt die Blutmenge, die aus dem linken Herzen infolge des höheren Druckes durch die genannten Öffnungen unmittelbar ins rechte Herz hinüberströmt, eine Hypertrophie dieses Herzteils, die eine weitgehende Kompensierung herbeiführen kann. Das weit offene Foramen ovale braucht in der Ruhe gar keine Erscheinungen zu machen und ein Defekt im Kammerseptum höchstens ein *Roger*sches Geräusch, so daß der Fehler oft nur zufällig entdeckt wird. Stärkere Grade sind freilich ernstlichen Belastungen, z. B. einer Pneumonie, nicht gewachsen. Nur ganz hohe Grade, wie z. B. Fehlen von zwei Dritteln der Vorhofscheidewand, können für sich allein unter den Zeichen der Mitralinsuffizienz zum Tode führen. Das offene Foramen ovale bzw. der Vorhofswanddefekt sind übrigens noch dadurch wichtig, daß sie die sog. paradoxe Embolie (Verschleppung von Thromben aus dem venösen in den arteriellen Kreislauf) ermöglichen; auf diesem Wege können tödliche Embolien der Hirn- und Coronargefäße entstehen.

Eine dritte Gruppe von Herzmißbildungen schafft von vornherein so ungünstige Bedingungen, daß ein extrauterines Leben zwar nicht unmöglich ist, daß aber mit fortschreitendem Wachstum die Arbeit des Herzens immer schwieriger wird; viele dieser Individuen sterben an ihrem Fehler schon in der Kindheit. Bei manchen fängt er erst im Pubertätsalter an, ernstliche Erscheinungen zu machen, und nur wenige gelangen über die Pubertät hinaus.

Angeborene Pulmonalstenose bzw. Pulmonalatresie. Diese Mißbildung ist praktisch die häufigste. Sie entsteht dadurch, daß das den ursprünglichen Truncus arteriosus communis in zwei Stämme (Aorta und Pulmonalis) teilende Septum in seinem untersten Teil zu weit nach rechts angelegt ist. Dadurch wird die Pulmonalbahn verengt (bzw. verschlossen). Die Verengerung kann den Conus pulmonalis des rechten Ventrikels oder die Pulmonal-

arterie selbst oder beide betreffen. Bei Pulmonal a t r e s i e ist der rechte Ventrikel atrophisch. Die Pulmonal s t e n o s e bewirkt durch die Anstauung des venösen Blutes eine dem Grade der Stenose entsprechende Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzens, das dem linken Herzen an Dicke gleichkommen oder es sogar übertreffen kann. Leichte Grade von Stenose können dadurch eine Zeitlang einigermaßen kompensiert werden. Höhere Grade von Stenose sowie Atresien müßten durch Sauerstoffmangel alsbald zu grunde gehen, falls nicht anderweitige Möglichkeiten für den Abfluß und die Arterialisierung des venösen Blutes bestünden. Eine solche, wenn auch beschränkte, Abflußmöglichkeit ist in allen Fällen in Gestalt eines mehr oder minder weit offenen Foramen ovale vorhanden. Das Foramen ovale schließt sich bekanntlich schon in der ersten Lebenswoche, wenn nach Aufhören des Nabelkreislaufs der Blutdruck im linken Herzen größer wird als im rechten. Bleibt der Druck im Herzen infolge eines solchen Pulmonalfehlers hoch, so fließt auch nach der Geburt dauernd Blut aus dem rechten in den linken Vorhof hinüber. Diese Entlastung durch das Foramen ovale ist jedoch zu gering. Nur solche Fälle haben Aussicht auf längere Lebensdauer, wo noch andere Abflußmöglichkeiten vorhanden sind; das sind Defekte in der Vorhofs- oder Kammerscheidewand. Der letztere ist mit einer angeborenen Pulmonalstenose besonders häufig verbunden und entsteht dadurch, daß das von oben herabwachsende, zu weit rechts angelegte Truncusseptum sich nicht mit dem an normaler Stelle von unten herauf wachsenden Ventrikelseptum vereinigt. Alsdann findet sich der Defekt unmittelbar unter den Aortenklappen. Ist das Truncusseptum sehr weit nach rechts verlagert, die Pulmonalis also sehr stark verengt (oder gar verschlossen), die Aorta dafür übermäßig weit, so ragt das Aortenlumen über das unvollständige Ventrikelseptum nach rechts hinaus, und die weite Aorta entspringt gleichsam aus beiden Ventrikeln. Kann nun das gestaute venöse Blut durch die genannten Öffnungen aus dem rechten Herzen unmittelbar ins linke hinüberströmen, so ist damit noch nicht ohneweiters eine genügende Sauerstoffversorgung gewährleistet. Die verengte Pulmonalbahn reicht dazu nicht aus. Das übrige venöse Blut kann also nur mit dem arteriellen gemischt die Lungen erreichen, u. zw. wird dies in vielen Fällen durch das O f f e n b l e i b e n des D u c t u s B o t a l l i ermöglicht, eine mit der angeborenen Pulmonalstenose häufig vergesellschaftete Hemmungsbildung (nach *Kussmaul*[44a] bei Pulmonalstenose nur in 24·7%, bei Pulmonalatresie dagegen in 82·4% der Fälle vorhanden). Im fetalen Leben strömt bekanntlich das Blut von der Pulmonalis durch den Ductus Botalli in die Aorta. Mit Aufhören des fetalen Kreislaufs und Anwachsen des Druckes in der Aorta hört diese Durchströmung auf, und der Ductus obliteriert in den ersten 8 Tagen. Wenn dagegen bei Vorhandensein einer Pulmonalstenose reichliche Mengen Blut ins linke Herz einströmen und dadurch der Druck im großen Kreislauf erheblich steigt, muß umgekehrt wie im fetalen Leben ein Blutstrom von der Aorta durch den Ductus Botalli zur Pulmonalis gehen und seinen Verschluß verhindern. Das in der Aorta fließende gemischte arterielle und venöse Blut gelangt also teilweise durch den Ductus Botalli in die Lungen und kehrt von hier arterialisiert in den linken Vorhof zurück. Findet sich bei Pulmonalstenose der Ductus Botalli verschlossen, so muß mit *Christeller*[44a] u. a. angenommen werden, daß er bereits in der Fetalzeit obliteriert ist, da er wegen

der Enge der Pulmonalbahn kaum in Funktion trat. In solchen Fällen übernehmen andere Bahnen die Versorgung der Lunge mit Blut und passen sich durch fortschreitende Erweiterung dieser Aufgabe an. Es sind das die Arteriae bronchiales, oft auch Äste der Arteriae mammariae internae und oesophageae, selbst Äste der Coronararterien. Durch alle diese Kommunikationen kann aber immer nur eine ungenügende Arterialisierung des venösen Blutes bewirkt werden. Je höher mit fortschreitendem Wachstum die Ansprüche an das Herz steigen, desto schlechter kommt es den Anforderungen nach. Unter den Zeichen der inneren Erstickung, von denen Cyanose, Dyspnöe und die Ausbildung von Trommelschlegelfingern (und -zehen) die hervorstechendsten sind, gehen die Individuen zu grunde. Am frühesten sterben die Personen mit völliger Pulmonal atresie, meist schon im 1. Lebensjahre. Bei den Pulmonal stenosen hängt die Prognose von der Schwere der Veränderungen und von der Ausgiebigkeit der kompensatorischen Bahnen ab. Etwa die Hälfte stirbt vor dem 10. Lebensjahre, nur wenige werden über 20 Jahre alt. Von diesen freilich stirbt eine Anzahl nicht ausschließlich an dem Herzfehler, sondern an Komplikationen, insbesondere an akuten Formen der Lungentuberkulose. Auch eine terminale Bronchopneumonie beschleunigt oft den tödlichen Ausgang.

Isolierte Persistenz des Ductus Botalli (ohne Pulmonalstenose) ist bedeutend seltener. In diesen Fällen strömt arterielles Blut aus der Aorta in die Pulmonalis und erschwert die Arbeit des rechten Herzens, das dilatiert und hypertrophisch wird. Hierdurch kann der Fehler mehr oder minder vollständig kompensiert werden. Wo das nicht geschieht, gehen die Kranken unter zunehmender allgemeiner venöser Stauung zu grunde. Die Cyanose tritt bei ihnen lange nicht so frühzeitig und so ausgiebig auf wie bei der angeborenen Pulmonalstenose, da ja die Arterialisierung des Blutes eine so viel bessere ist. Nur etwa die Hälfte der Kranken erreicht das 15. Lebensjahr.

Die angeborene Aortenstenose, das Spiegelbild der Pulmonalstenose, entsteht dadurch, daß das Septum trunci arteriosi communis zu weit nach links angelegt wird. Die Aorta und ihr Ostium sowie der ganze linke Ventrikel sind eng, die Pulmonalis dagegen sehr weit. Ein Septumdefekt kann vorhanden sein oder fehlen. Der große Kreislauf kann nur durch Offenbleiben des Ductus Botalli mit Blut gefüllt werden. Das in den großen Kreislauf gelangende Blut ist also nur zum kleineren Teil arterielles, zum größeren venöses Blut. Es kommt daher im Grunde genommen auf die gleiche Störung wie bei der angeborenen Pulmonalstenose heraus, nur ist die Sauerstoffversorgung noch viel schlechter. Die Individuen sterben daher alle im 1. Lebensjahr; solche mit Atresie der Aorta sind extrauterin überhaupt nicht lebensfähig.

Über Stenosen des Isthmus aortae s. S. 359.

Angeborene Stenosen und Atresien der Mitralis und Tricuspidalis sind äußerst selten. Verfasser sezierte die Leiche eines einjährigen Knaben mit (klinisch diagnostizierter) Tricuspidalatresie. Es bestand ein offenes Foramen ovale und ein Kammerseptumdefekt (Ductus Botalli geschlossen). Das venöse Blut mußte insgesamt durch das offene Foramen ovale in das erweiterte und hypertrophische linke Herz, von wo nur ein kleiner Teil durch den Kammerseptumdefekt in den sehr engen Conus pulmonalis und die

Arteria pulmonalis gelangen konnte. Die Arterialisierung konnte demnach nur eine ganz ungenügende sein.

Transposition der großen Gefäße entsteht dadurch, daß das von oben herabwachsende Septum des Truncus arteriosus communis seine spiralige Drehung nicht vollständig ausführt. Dann entspringt die Aorta aus dem rechten, die Pulmonalis aus dem linken Ventrikel. Sind beide Herzhälften vollkommen getrennt, so wird das aus den Lungenvenen kommende arterialisierte Blut wieder in die Lungen zurückgeleitet, während das aus den großen Venen ins rechte Herz zurückkehrende sauerstoffarme Blut durch die Aorta sofort wieder dem großen Kreislauf zugeführt wird. Mit diesem Zustand ist das Leben natürlich nicht vereinbar. In der Regel sind jedoch Foramen ovale und Ductus Botalli weit offen, auch findet sich meist ein Defekt im Septum ventriculorum, so daß eine mehr oder weniger ausgiebige Mischung von venösem und arteriellem Blut gewährleistet wird. Von dem Grade dieser Mischung hängt es ab, wie lange das Leben erhalten bleiben kann. Die Kranken sterben sämtlich über kurz oder lang an innerer Erstickung infolge der mangelhaften Arterialisierung des Blutes, ähnlich wie die Individuen mit angeborener Pulmonalstenose. Etwa 75% gehen im 1. Lebensjahr zu grunde, nur sehr wenige gelangen ins erwachsene Lebensalter. Jede stärkere Belastung des Herzens führt zu raschem Zusammenbruch.

Ähnlich wie bei der Transposition der großen Gefäße verhält es sich bei den viel selteneren Fällen von Persistenz des Truncus arteriosus communis. Klinisch sind solche Fälle von der Transposition nicht abzugrenzen. Verfasser sah unlängst einen derartigen Fehler bei einer 21jährigen Näherin. Sie war von jeher kurzatmig und körperlich wenig leistungsfähig gewesen, hatte sich aber in ihrem Berufe bis zuletzt wohlbefunden. Zwei Tage vor dem Tode Kollaps, dann rasch zunehmende Herzinsuffizienz. Die Sektion ergab außer dem genannten Fehler und einer geheilten Endokarditis am Ostium arteriosum commune eine Schwangerschaft im 5. Monat und eine ganz frische Nephritis. Letztere dürfte durch die Mehrbelastung des Herzens und des Stoffwechsels den Zusammenbruch verschuldet haben.

### Tod durch Kreislaufstörungen im Herzmuskel.

Bevor auf die Kreislaufstörungen im Herzen eingegangen wird, sei einiges über den normalen Blutkreislauf im Herzmuskel gesagt. Die Coronararterien haben untereinander reichliche Anastomosen. Insbesondere erhalten die so wichtigen Papillarmuskeln fast sämtlich ihr Blut aus beiden Coronararterien. Nur der vordere linke Papillarmuskel wird allein aus der linken, u. zw. vom absteigenden Ast der linken Coronararterie versorgt. Dieser Ast hat die wenigsten Kollateralen; für ihn ist ganz besonders der für die Kranzarterien geprägte Name „funktionelle Endarterie" zutreffend, da bei seiner Verlegung die Anastomosen nicht zur Füllung des von ihm versorgten Muskelabschnitts ausreichen. In seinem Verzweigungsgebiet finden sich daher die häufigsten und die schwersten Störungen. Im übrigen hängt die Durchblutung der Kranzarterien im wesentlichen vom Aortendruck ab. Je höher er ist, desto ausgiebiger die Blutversorgung des Herzens und umgekehrt. Außer den Kranzgefäßen sind für den Blutumlauf im Herzen noch die Venae minimae Thebesii von Bedeutung (*Kretz, Wearn*). Es sind direkte Verbindungen zwischen den Coronargefäßen und den Herzhöhlen. Die Durchströmungsverhältnisse dieser kleinen Venen sind am günstigsten in der Systole, u. zw. fließt das Blut durch sie in der Norm aus den Herzhöhlen in die Coronarvenen hinein. Je nach dem Grade der Durchblutung der Coronararterien

können also die Venulae Thebesii an der Blutversorgung des Herzmuskels Anteil haben und sie nötigenfalls vervollständigen.

**Verengerungen** finden sich am Ursprung der Coronararterien nicht selten bei Syphilis der Aorta. Die manchmal recht beträchtlichen Verdickungen der Intima, die sich über den syphilitischen Mediaherden entwickeln, überlagern die Abgangsstellen der Kranzadern oft derartig, daß nur eine haardünne Öffnung aus der Aorta in die Kranzarterie führt; manchmal ist diese Öffnung auch nicht mit einer Haarborste zu sondieren. Meist — nicht immer — ergibt bei einem solchen Leichenbefund die Anamnese, daß das Herz ganz plötzlich versagt hat. Eine frische, anatomische Veränderung, die diesen plötzlichen Tod erklärte, wie etwa ein Thrombus oder eine Infarktbildung, fehlen dabei stets. Hier muß infolge der hochgradigen Verengerung der Kranzadern die Blutversorgung des Herzmuskels nach und nach zum größten Teil von den Venae minimae Thebesii übernommen sein. Diese Versorgung ist aber ein Notbehelf, ist einer raschen Steigerung nicht fähig und muß daher bei plötzlicher Erhöhung der ans Herz gestellten Ansprüche versagen.

Weitaus die häufigste Ursache für Verengerungen der Kranzarterien ist die Coronarsklerose. Wir wissen, daß die Atherosklerose, wenn sie zu erheblichen Gefäßverengerungen führt, im Versorgungsbereich der erkrankten Coronararterienäste fleckweisen Schwund der Muskulatur und ihren Ersatz durch Bindegewebe nach sich zieht, die sog. „Herzschwielen". In vielen Fällen machen solche Herzschwielen gar keine klinischen Erscheinungen. Bei Sitz im Atrioventrikularbündel können sie Überleitungsstörungen verursachen (s. S. 344). Von jeher haben jedoch Coronarsklerose und Herzschwielen als das anatomische Substrat der Angina pectoris gegolten, einer Krankheit, die bekanntlich im akuten Anfall den Tod herbeiführen kann. Diese Lehre hat sich neuerdings erhebliche Veränderungen gefallen lassen müssen. Zunächst einmal hat eine Reihe von Forschern, an ihrer Spitze *Wenckebach*[93], die Theorie aufgestellt, daß das Wesen der Angina pectoris nicht in einer Erkrankung der Kranzschlagadern, sondern in einem Krampf der peripheren Arterien zu suchen sei. Infolge solcher Krämpfe steige der Druck im Arteriensystem stark an, insbesondere im Windkessel der Aorta ascendens, da das Herz dem plötzlich erhöhten Widerstand eine wesentlich verstärkte systolische Energie gegenüber setzen müsse. Der Schmerz im anginösen Anfalle entstehe daher durch Dehnung der Aorta ascendens (Aortalgie), und der Tod im Anfall erfolge dann, wenn das Herz gegenüber diesem plötzlich erhöhten Widerstand versage. Für diese Theorie und gegen die Lehre vom Sitz in den Kranzadern spricht Verschiedenes, so z. B. der Umstand, daß bei der Sektion mancher Fälle die Kranzarterien nicht verengt, sondern hochgradig erweitert gefunden werden (*Kutschera-Aichbergen*[49]). *Wenckebachs*[93] Vorstellungen treffen also gewiß für einen Teil der Fälle von Angina pectoris zu, und *Eppinger*[15] trennt bereits mit *Wenckebach* die Angina pectoris in zwei Gruppen, die eine mit Blutdrucksteigerung (peripherer Arterienkrampf, Aortalgie) und im allgemeinen günstiger Prognose, die andere mit Blutdrucksenkung (Coronarerkrankung) und meist ungünstiger Prognose. Nur von der letzteren Gruppe soll in diesem Kapitel die Rede sein, da der ersteren keine Kreislaufstörungen im Herzmuskel zu grunde liegen.

Wenn man auch bei Angina pectoris überaus häufig in der Leiche Coronarsklerose und Herzschwielen findet, so müssen doch von vornherein an der ätiologischen Verknüpfung dieser beiden Leiden Zweifel entstehen, wenn man bedenkt, daß das Wesen der Angina pectoris in wiederholten akuten Anfällen besteht, während die Coronarsklerose nur ganz allmählich zur Verengerung der Kranzarterien, zu fleckweisem Schwund der Muskelfasern und ihrem Ersatz durch Bindegewebe führt. Vor allem aber sprechen dagegen die zahlreichen Fälle mit ausgedehnter Schwielenbildung im Herzen, die nie während des Lebens das Bild der Angina pectoris geboten haben. Coronarsklerose und Herzschwielen können also nicht die Ursache (oder wenigstens nicht die alleinige Ursache) der Angina pectoris sein, zumal es immer wieder Fälle von Angina pectoris gibt, die bei der Sektion weder Coronarsklerose noch Herzschwielen zeigen (*Oberndorfer*[66], *Kaufmann*[32]); kann doch auch die Angina pectoris schon in einem Lebensalter vorkommen, das vor der Entwicklung der Atherosklerose liegt. Da nun erfahrungsgemäß plötzliche (embolische) Verschlüsse großer Coronararterienäste das typische Bild eines Angina-pectoris-Anfalls hervorrufen können, so liegt der Schluß nahe, daß die Angina pectoris, soweit ihr nicht eine Aortalgie (s. o.) zu grunde liegt, auf Krämpfen der Coronararterien beruht. Daß es solche Krämpfe gibt, läßt sich anatomisch durch diejenigen Fälle beweisen, wo sich bei der Sektion Herzschwielen (*Neubürger*[64]) oder gar anämische Nekrosen (*Gruber* und *Lanz*[22]) bei ganz zarten, nicht sklerotischen Arterien finden. Die Fälle von *Neubürger*[64], *Gruber* und *Lanz*[23] betrafen Epileptiker, was um so wichtiger ist, als auch die Epilepsie nach dem Ergebnis neuerer Forschungen auf Krämpfen der Hirnarterien beruht (*Spielmeyer*[76]). In dem Falle von *Gruber* und *Lanz*[23] war 4 Tage vor dem Tode ein Anfall mit Albdrücken, Schwere auf der Brust und Engegefühl bei der Atmung voraufgegangen. Nun ist es sicher nicht erforderlich, daß jeder Anfall von Angina pectoris anatomische Veränderungen im Herzmuskel hinterläßt, da ja, wie erwähnt, solche bei der Sektion von Herzanginakranken auch fehlen können. Es braucht nicht einmal jeder Coronararterienkrampf zu einem Anginaanfall zu führen. Vielmehr werden die Folgen je nach Sitz, Ausdehnung, Stärke und Dauer des Krampfes verschieden sein. Der spastische Verschluß kurzer Strecken kleinerer oder mittlerer Äste, die über gute Kollateralen verfügen, wird sich vielleicht klinisch und anatomisch überhaupt nicht auswirken. Betrifft der Spasmus Äste mit weniger guten Kollateralen und ist er von längerer Dauer, so können Herzschwielen (auch bei fehlender Coronarsklerose) entstehen. Je größere Äste betroffen werden, je weniger Kollateralen sie besitzen, um so ausgeprägter wird sich der Anfall von Angina pectoris entwickeln. Besonders leicht wird dies also geschehen müssen, wenn der mit wenig Kollateralen ausgestattete absteigende Ast der linken Coronararterie befallen wird, und der Anfall wird um so stärker sein, je näher an der Abgangsstelle der Krampf lokalisiert bzw. je länger die vom Krampf befallene Arterienstrecke ist. Von der Dauer des Krampfes werden die Folgen für den Herzmuskel abhängen. Rasch vorübergehende Anfälle, in denen die Circulation im befallenen Herzabschnitt nur kurze Zeit unterbrochen ist, brauchen keine anatomischen Spuren zu hinterlassen, da sich die durch Ischämie geschädigte Muskulatur in solchem Fall wieder erholen kann. Auch wenn der Anfall so schwer

war, daß der Kranke darin zu grunde ging, braucht an der unheilbar geschädigten Muskulatur makroskopisch und mikroskopisch noch nichts nachweisbar zu sein; denn die Gewebsveränderungen, die wir als „Nekrose" bezeichnen, treten nicht sämtlich sofort mit dem Zelltod ein, sondern erst im Verlauf einiger Tage, wenn der abgestorbene Gewebsbezirk im Verband mit dem lebenden Gewebe bleibt. Geht also der Kranke eine gewisse Zeit nach einem einigermaßen erheblichen Anfall zu grunde, so wird man nach Tagen die Zeichen einer anämischen Nekrose finden können (vgl. Fall *Gruber* und *Lanz*), nach Wochen oder Monaten junge bzw. ältere Herzschwielen. Sind Herzschwielen also nicht die Ursache, so können sie doch die Folge der stenokardischen Anfälle bzw. der ihnen zu grunde liegenden Coronarkrämpfe sein.

Was ist nun die Ursache der Krämpfe? Die klinische Beobachtung lehrt, daß sie nach mannigfachen Anlässen (körperliche und seelische Anstrengungen, voller Magen, Kälteeinwirkung u. s. w.), manchmal auch ohne sichtbaren Anlaß eintreten können. In Anbetracht dieser Buntheit der auslösenden Ursachen hat man daher bei den Anginakranken eine besondere Bereitschaft der Kranzarterien zu Krämpfen angenommen (*Külbs*[47], *Wassermann*[89]), die noch durch anatomische Veränderungen, wie Coronarsklerose, Erkrankungen (entzündliche Zellinfiltrate) im Plexus cardiacus (*Danielopulo*[11]) oder durch Tabakabusus (*Külbs*[48]) gesteigert werden kann. Die Coronarsklerose kann also auch die Bedeutung des fördernden Moments für die Angina pectoris haben. Manche Autoren sind der Ansicht, daß wiederholte Krämpfe in einem Arteriengebiet daselbst zur Atherosklerose führen; damit wäre also gewissermaßen ein Circulus vitiosus gegeben (*Kirch*[39]). Endlich findet sich bei *Oberndorfer*[66] die Bemerkung, daß es auch eine angeborene Veranlagung zur Angina pectoris gebe, u. zw. handle es sich um solche Individuen, bei denen die Kranzarterien mit ungenügenden Kollateralbahnen ausgestattet sind.

Eine seltene Art der Coronarverengerung, die ebenfalls zu Angina pectoris führte, beschreiben mit je einem Fall *Sternberg*[78] und *Thelia*[83]. Es handelte sich beide Male um eine schwere Mitralstenose. Der stark erweiterte linke Vorhof drückte die sonst völlig intakte linke Coronararterie zusammen.

**Verschlüsse** der Kranzarterien kommen vor allem durch Embolie und Thrombose zu stande.

Verschlüsse durch Embolie entstehen plötzlich. Die Folgen hängen von der Größe der verstopften Arterie und von der Ausgiebigkeit ihrer Kollateralbahnen ab. Wie oben mehrfach bemerkt, steht der absteigende Ast der linken Coronararterie in dieser Hinsicht am unvorteilhaftesten da. Embolische Verschlüsse dieses Astes dicht hinter seiner Abgangsstelle oder gar der linken Kranzarterie an ihrer Wurzel pflegen in wenigen Minuten bis Stunden unter den Zeichen schwerer Stenokardie zum Tode zu führen. Embolien des Stammes der rechten Coronararterie bzw. mittlerer Äste der linken führen auch zu stenokardischen Anfällen, werden aber etwas besser vertragen. Ist das Herz sonst gesund und nicht mit gesteigerten Ansprüchen belastet, so kann der Kranke die Embolie überstehen; es hängt von den Bedingungen ab, unter denen das betreffende Herz arbeiten muß, ob und nach welcher Zeit der Tod eintritt. Überlebt ein Kranker die Embolie eines Astes mit ungenügenden Kollateralen (insbesondere linke ab-

steigende Arterie!) nur um einige Tage, so finden sich bei der Sektion im befallenen Gebiet die Zeichen der Nekrose, u. zw. entweder der Colliquationsnekrose (Myomalacie) oder der Koagulationsnekrose (anämischer Infarkt). Die Myomalacie kommt fast nur bei alten Leuten vor; sie führt zu Zerreißung der Herzmuskulatur, Blutungen in den Herzbeutel und Herztamponade (s. S. 357); seltener kommt Abriß eines Papillarmuskels mit akuter, meist tödlicher Insuffizienz der Mitralis vor. Bei dem viel häufigeren Infarkt kann das Herz zwar noch weiterarbeiten, jedoch kann die nekrotische Partie nicht mehr an der Contraction teilnehmen. Ist sie von einiger Ausdehnung, so daß sie nicht mehr allseitig von hinreichend funktionsfähiger Muskulatur umgeben ist, so wird sie durch den systolischen Blutdruck passiv gedehnt: es entsteht das akute Herzaneurysma. Sein Sitz ist in der Regel die Spitze oder die Vorderwand des linken Ventrikels oder das Septum ventriculorum (mit Ausbuchtung nach rechts hin), also fast stets im Bereiche des schon wiederholt genannten linken absteigenden Coronararterienastes. Die Gestalt des Aneurysmas ist muldenförmig, an der Spitze auch halbkugelig. An seiner Innenfläche pflegen sich alsbald Thromben abzulagern; grenzt der Infarkt bzw. das Aneurysma ans Perikard, so findet sich hier eine umschriebene fibrinöse Perikarditis, die klinisch nachweisbar sein kann (Pericarditis epistenocardica). Der Infarkt kann als toter Körper im Herzfleisch bei entsprechender Größe für die Herzarbeit derartig hinderlich werden, daß er sie allmählich lahmlegt; bei einer plötzlichen Mehrbelastung, etwa durch eine körperliche Anstrengung oder eine Aufregung, kann ein solches Herz auch momentan stillstehen. Grenzt der Infarkt nahe an das *His*sche Bündel, so kann er auch durch kollaterales Ödem das Bündel in Mitleidenschaft ziehen und Herzblock verursachen (*Taterka*[81]), womit die Prognose noch weiter verschlechtert wird. Überlebt ein Kranker auch die Infarzierung einige Zeit, so wird der Infarkt nach und nach durch junges, später schwielignarbiges Bindegewebe ersetzt. Bei entsprechender Größe des Herdes kommt es zu passiver Dehnung des befallenen Bezirkes, bzw. die bereits im Infarktstadium begonnene Aneurysmenbildung prägt sich noch weiter aus (chronisches Herzaneurysma). Die an der Innenfläche gebildeten Thromben werden organisiert. Das Aneurysma nimmt an der Contraction nicht teil und verhindert eine völlige Entleerung des Ventrikels in der Systole. Reicht das Aneurysma weit nach oben, so daß auch der Annulus fibrosus gedehnt wird, so kommt es zu relativer Insuffizienz der Mitralis. Doch kann durch Hypertrophie der verbliebenen Muskulatur eine leidliche Kompensation geschaffen werden. Auf jeden Fall sind aber solche Herzen hochgradig minderwertig. Über kurz oder lang versagen sie bei irgend einer Mehrbelastung meist ganz plötzlich.

Thrombosen entwickeln sich in den Coronararterien fast ausschließlich auf dem Boden einer Atherosklerose. Hat diese die Lichtung bereits erheblich verengt, so kann die Thrombose einen raschen Verschluß bewirken und unter Umständen dieselbe Wirkung haben wie eine Embolie, nämlich einen stenokardischen Anfall und eine anämische Nekrose, und unter den oben geschilderten Umständen auch den Tod. Auch hier ist wieder der linke vordere absteigende Ast bevorzugt. Ganz besonders verhängnisvoll wirkt eine Thrombose, wenn die Ursprungsstelle der betreffenden Coronararterie durch Aortensyphilis verengt ist,

weil damit die Möglichkeit eines Kollateralkreislaufs nahezu ausgeschaltet wird. Die ganz allmählich eintretenden Thrombosen führen je nach ihrem Sitz zu mehr oder minder ausgedehnter Schwielenbildung, wobei es nicht zu Angina pectoris zu kommen braucht. Verfasser sezierte unlängst einen Fall, in dem beide Coronararterien 2 bzw. 4 *cm* hinter ihrem Ursprung thrombosiert waren; der Thrombus in der rechten Kranzarterie war schon recht alt, der in der linken sichtlich frischer. Das Herz war hypertrophisch und dilatiert und zeigte im Bereiche des linken absteigenden Astes mächtige Schwielenbildung. Der Kranke war unter den Zeichen zunehmender Herzinsuffizienz langsam zu grunde gegangen; Zeichen von Angina pectoris hatte er nie geboten.

Endlich möge noch eine seltene Art der Verengerung bzw. des Verschlusses der Kranzarterien Erwähnung finden, nämlich durch Periarteriitis nodosa. Die Coronararterien sind bei dieser Krankheit sehr häufig, aber meist nicht sehr ausgiebig befallen. Verfasser erinnert sich nur eines einzigen Falles, wo klinisch schwere Herzstörungen von anginaartigem Charakter im Vordergrund standen. Die Sektion ergab ältere und frischere thrombotische Verschlüsse beider, mehrfach aneurysmatisch erweiterten Coronararterien sowie Schwielen und ein Herzaneurysma in der Spitze. (Der Fall wurde vom Verfasser in der Gesellschaft der Charitéärzte am 6. Januar 1910 demonstriert und erst später durch fortgesetzte histologische Untersuchung als Periarteriitis nodosa erkannt.)

Anhangsweise sei hier noch der Thromben in den Herzhöhlen gedacht, die in erweiterten Herzen mit schlechter Funktion nicht selten entstehen. Daß die im rechten Herzen sitzenden Thromben zu tödlichen Lungenembolien Anlaß geben können, ist bekannt. Sehr viel weniger häufig ist der Tod durch Thromben im linken Herzen. *Goljajew*[21] (Literatur) beschreibt einen freien Thrombus (Kugelthrombus) im linken Vorhof, der die Erscheinungen einer Mitralstenose machte. Sehr selten ist Verstopfung des Aortenostiums durch einen Kugelthrombus des linken Ventrikels, etwas häufiger Embolie einer Extremitätenarterie mit Gangrän.

## Tod und Stoffwechselstörungen im Herzmuskel.

Hier muß zunächst gesagt werden, daß manche Stoffwechselstörungen des Herzmuskels früher in ihrer Bedeutung weit überschätzt worden sind. Die braune Atrophie des Herzmuskels ist nur eine Teilerscheinung einer allgemeinen Kachexie und für sich allein niemals Todesursache. Zwar beschreibt *Fahr*[17] zwei Fälle von plötzlichem Tod, wo der einzige wesentliche anatomische Befund eine schwere braune Atrophie des Herzens war; aber auch hier kann die Veränderung nur der Ausdruck einer allgemeinen Stoffwechselstörung gewesen sein. Das gleiche gilt von der trüben Entartung, die nur eine Teilerscheinung einer allgemeinen parenchymatösen Degeneration der inneren Organe bei septischen Erkrankungen oder auch einer Myokarditis (s. u.) ist. Bei der Diphtherie kann die trübe Entartung das einzige histologische Zeichen einer schweren, toxischen, zum Tode führenden Herzmuskelschädigung sein; das Herz ist dabei stets erweitert. Die fettige Degeneration des Herzmuskels ist eine Folge von Sauerstoffmangel (durch allgemeine Anämie, allgemeine oder

lokale Stauungszustände) oder Teilerscheinung einer allgemeinen, mit fettiger Degeneration der parenchymatösen Organe einhergehenden Vergiftung (Phosphor, Arsen, Pilzvergiftungen u. s. w.). Etwas anderes ist es mit dem sog. „Fettherzen" (Adipositas, Obesitas, Lipomatosis, Polysarcia cordis), wo reichlich subperikardiales Fettgewebe das Herz umhüllt und vielfach auch in Gestalt von Strängen und Zügen in die Muskulatur des rechten Ventrikels eindringt. Dieser letztere Umstand soll die Contractionsfähigkeit des Ventrikels hindern. Das kann aber nur in sehr geringem Maße der Fall sein; die Bedeutung des „Fettherzens" liegt vielmehr ganz anderswo. Bekanntlich entspricht die Masse des Herzmuskels der Masse der Skeletmuskulatur (*Hirsch*[27]). Diese ist bei Fettleibigen oft kümmerlich, und dementsprechend das Herz, das auch für das Sauerstoffbedürfnis einer großen Fettmasse zu sorgen hat. Zudem ist es oft noch durch den Fettbauch nach oben und etwas nach rechts gedrängt, arbeitet also in mehrfacher Hinsicht unter erschwerten Bedingungen. Ein fettleibiger Mensch befindet sich dauernd in der Lage eines Mannes, der schweres Gepäck trägt (*v. Romberg*[72]). Die „Herzverfettung" ist also lediglich eine Teilerscheinung einer allgemeinen Fettleibigkeit, die die Arbeit des Herzens erheblich behindert, so daß es bei stärkeren Belastungen, wie z. B. durch eine Pneumonie, versagen kann. Die Sterblichkeit der Leute mit Fettherz liegt durchschnittlich um 10 Jahre früher als die gesunder Individuen. Ganz ohne klinische Bedeutung ist die neuerdings wieder mehrfach erörterte Fragmentatio myocardii (*Saltykow*[38], *Willer*[38]). Es ist eine agonale Erscheinung, hervorgerufen durch ungleichmäßige Zusammenziehungen des Herzmuskels im Todeskampf; man findet sie besonders häufig in der unmittelbaren Umgebung der starren Herzschwielen. Interessant ist die Feststellung von *Kutschera-Aichbergen*[50], daß sich in Fällen, die unter den klinischen Erscheinungen der Herzschwäche zu grunde gegangen waren, chemische Veränderungen im Herzmuskel nachweisen lassen, u. zw. zumeist Verminderungen der Phosphatide und des Calciums; die Beobachtung harrt noch der klinischen Verwertung. Hierher gehört auch die Mitteilung *Wenckebachs*[94], daß die Vergrößerung des Herzens bei Beriberi durch Wasserquellung geschieht; die Quellung ist kolloidaler und specifischer Natur, da sie nur durch Vitamin-B-haltige Nahrung vertrieben werden kann. Bei Leuchtgasvergiftungen, die erst nach einigen Tagen ad exitum kommen, spielen neben den Veränderungen des Gehirns vor allem Schädigungen des Herzmuskels eine Rolle. Es finden sich Blutungen, Nekrosen und Infiltrate aus Leukocyten und Lymphoidzellen, letztere teils um die Nekrosen herum, teils ohne solche. Der Sitz ist namentlich im Spitzenteil des linken Ventrikels und in den Papillarmuskeln (*Kirch*[38], Lit., *Tessereaux*[82]). Endlich sei der Herzmuskelschädigungen durch Radium gedacht. *Wegelin*[91] berichtet über zwei mit Radium bestrahlte Fälle von Oesophaguscarcinom. In beiden Fällen war eine Nekrose sämtlicher Schichten an der Rückwand des Herzens entstanden, die in einem Falle zur Herzruptur mit tödlicher Blutung geführt hatte. Ob die Nekrosen und Schwielen, die *Wegelin*[92] in zwei Fällen von *Basedow*scher Krankheit im Herzen fand, thyreotoxischer Natur sind, wie der Autor annimmt, bedarf noch der Bestätigung durch weitere Beobachtungen. Die Veränderungen waren — wenigstens im ersten Falle — so schwer, daß sie wesentlich den tödlichen Ausgang verschuldet haben dürften.

## Tod durch Myokarditis.

Myokarditiden sind stets infektiösen Ursprungs. Die klinisch schwersten Fälle finden sich wohl bei der Diphtherie. Die Häufigkeit der diphtherischen Myokarditis schwankt sehr bei den einzelnen Epidemien; im Durchschnitt wird sie mit 10—20% angegeben (*v. Romberg*[71]). Sie tritt gewöhnlich nicht im Anfangsstadium, sondern oft erst während oder gar nach der Heilung der lokalen Diphtherieerkrankung auf. Nicht immer, wenn der Kliniker eine diphtherische Myokarditis diagnostiziert hat, findet der pathologische Anatom eine solche. Die Toxinwirkung ist in manchen Fällen so heftig, daß der Herzmuskel zu keiner Abwehrleistung mehr fähig ist; es kommt nur zu einer trüben oder hyalinscholligen Entartung der Herzmuskulatur; ist der Tod rasch eingetreten, so wird auch diese nicht mehr ausgebildet, und der histologische Befund ist so gut wie negativ. Die diphtherische Myokarditis ist vor allem durch Zellinfiltrate gekennzeichnet, die manchmal in großer Ausdehnung, manchmal nur in kleinen Fleckchen verstreut vorkommen, im letzteren Falle besonders unter dem Endokard und in den Papillarmuskeln. Sie bestehen aus rundkernigen Lymphoidzellen, gelapptkernigen Leukocyten und etwas größeren mesenchymalen, von der Adventitia der Gefäße stammenden Zellen, wozu oft noch Eosinophile, Plasmazellen und Erythrocyten kommen. Daneben findet sich stets fleckweise oder in größerer Ausdehnung eine feintropfige fettige oder albuminöse oder auch eine hyalin-schollige Entartung der Herzmuskelfasern. Die Schwere des klinischen Krankheitsbildes und die der anatomischen Veränderungen geht durchaus nicht immer parallel. Es wurde oben schon gesagt, daß in den schwerst verlaufenden Fällen der histologische Befund nahezu negativ sein kann. Die Schädigung des Herzmuskels bei Diphtherie besteht also weniger in den sichtbaren Veränderungen als in der Stärke der unsichtbaren Toxinwirkung; das wird noch verständlicher durch die bakteriologischen Untersuchungen von *Kirch*[38], der gerade im Herzmuskel am häufigsten von allen Organen Diphtheriebacillen nachweisen konnte. Der durch das Diphtheriegift geschädigte Muskel ist bei entsprechender Schwere der Einwirkung seiner Arbeit nicht mehr gewachsen; er weitet sich und kommt schließlich zum Erliegen. Das kann nach Tagen oder erst nach Wochen geschehen; es kommt auch vor, daß nach scheinbar völlig beendeter Rekonvaleszenz das noch nicht ausgeheilte Herz plötzlich versagt. Nicht selten tritt im akuten Stadium Herzblock infolge Beteiligung des *His*schen Bündels auf. In manchen Fällen bilden sich im erweiterten linken Ventrikel auch wandständige Thromben, die zu Embolie der Gehirnarterien mit mehr oder minder umfangreichen frischen Erweichungen führen können (bei *Huebschmann*[28] in 3 von 15 Fällen mit Herzthromben unter 400 Diphtheriefällen). Übersteht der Kranke eine diphtherische Myokarditis, so schwinden die Infiltrate, die erkrankten Muskelfasern regenerieren sich, und es findet sich manchmal nur eine schwache, manchmal aber eine ausgesprochene Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, zugleich eine Hypertrophie der Muskulatur. In seltenen Fällen kann das Herz nahezu Knorpelhärte besitzen und zeigt dann mikroskopisch eine mächtige Vermehrung der Bindegewebs- und Gitterfasern. Daß dieser Zustand eine wesentliche Erschwerung der Herzarbeit und damit eine Gefahr für den

Kranken bedeutet, bedarf keiner Begründung. *Kratzeisen*[41] sah eine solche „Fibrosis cordis" bei einem 61jährigen Manne, der in seinem 6. Lebensjahre eine Diphtherie durchgemacht hatte.

Weit weniger häufig und bedeutungsvoll als bei der Diphtherie ist die Myokarditis bei Scharlach, Typhus, Grippe, genuiner Pneumonie und epidemischer Meningitis. Hier handelt es sich um unregelmäßig verstreute Zellinfiltrate, die nur beim Scharlach größere Ausdehnung erlangen und hier gelegentlich auch zu knötchenförmigen Bildungen führen können; bei den Myokarditiden im Gefolge der anderen genannten Krankheiten sind die Infiltrate nur gering, man muß gelegentlich sehr darnach suchen. Sie bestehen vorwiegend aus Lymphoidzellen und etwas größeren, mesenchymalen, leukocytoiden Elementen; gelapptkernige Leukocyten treten zurück oder fehlen. Daneben trifft man häufig ödematöse Durchtränkung der Muskulatur, degenerative Veränderungen jedoch viel weniger ausgedehnt und häufig als bei der Diphtherie. Die Myokarditis hat bei den genannten Krankheiten mit Ausnahme des Scharlachs und der Grippe nur selten tödliche Folgen. Ganz ausnahmsweise konnten Myokarditiden bei Dysenterie, Keuchhusten, Pocken und tropischer Malaria pathologisch-anatomisch untersucht werden (*Kirch*[38], Literatur).

Eine Myokarditis mit unregelmäßig verstreuten, oft sehr reichlichen Zellinfiltraten findet man auch bei Trichinose. Sie ist gekennzeichnet durch das Vorherrschen von eosinophilen Leukocyten; die Parasiten selbst werden im Herzmuskel nicht gefunden. Die trichinöse Myokarditis ist am stärksten in der 5. und 6. Woche entwickelt (*G. B. Gruber*[22], *Zoller*[96]). Da in diese Krankheitsperiode auch die größte Sterblichkeit an Trichinose fällt, so dürfte die Myokarditis wesentlich zum tödlichen Ausgang beitragen. Nach der 6. Woche verschwinden die Eosinophilen; es verbleiben nur kleinere Lymphoidzellinfiltrate, die restlos zurückgebildet werden können (*Kirch*[38], Lit.).

Beim Fleckfieber ist Myokarditis überaus häufig; *Jaffé*[29] fand sie histologisch in 20 von 26 Fällen. Man findet, wie bei Fleckfieber in allen Organen, zellige Knötchen um capillare und präcapillare Gefäße herum, die umschriebene Nekrosen und Thromben erkennen lassen. Die Knötchen bestehen aus Zellen mit länglichen, häufig gebogenen Kernen, wozu lymphoide und Plasmazellen sowie Mastzellen kommen können (*Herzog*[25]). Manchmal sind die Veränderungen sehr ausgedehnt, so daß man von diffuser interstitieller Myokarditis sprechen kann (*Jaffé*[29]). Auf diese Myokarditis dürfte die große Herzschwäche und der Tod der Fleckfieberkranken zurückzuführen sein, der klinisch oft ein Herztod ist.

Die allerhäufigste Myokarditis ist wohl die rheumatische. Sie unterscheidet sich von allen bisher besprochenen histologisch dadurch, daß sie nicht in der Muskulatur selbst zu finden ist, sondern im interstitiellen Gewebe, u. zw. in Gestalt perivasculär, subendokardial und subperikardial sitzender Knötchen. Sie bestehen im wesentlichen aus großen, der Gefäßadventitia entstammenden Bindegewebszellen, von denen einige durch ihre Größe und ihre riesigen, gebuchteten Kerne an *Sternberg*sche Riesenzellen erinnern können. Dazu kommen meist Lymphoidzellen, in einzelnen Fällen auch noch Plasmazellen und Eosino-

phile. Der Sitz der Knötchen im Interstitium macht es verständlich, daß die klinischen Erscheinungen bei der Myokarditis rheumatica im allgemeinen weniger schwere sind als bei den vorgenannten Myokarditiden. Doch kann die Mitbeteiligung des Reizleitungssystems (s. u.) gerade bei der rheumatischen Myokarditis schwere Folgen zeitigen. Überdies kommt die rheumatische Myokarditis niemals allein am Herzen vor, sondern immer nur verbunden mit Endokarditis (oft auch Perikarditis) und hat im Verein mit diesen Erkrankungen oft genug Anteil am tödlichen Ausgange, zumal sie zu Rezidiven neigt.

Es seien nunmehr die seltenen Fälle von sog. idiopathischer oder isolierter Myokarditis erwähnt. Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Myokarditiden ist hier ein Grundleiden nicht nachweisbar. Das Myokard ist vielmehr isoliert erkrankt; selbst Endo- und Perikard sind nicht oder höchstens sekundär beteiligt. Die Herzen sind vergrößert, die Höhlen erweitert, die Muskulatur verdickt, trüb, und graugelb oder bräunlichgelb gefleckt. Histologisch findet man eine oft sehr hochgradige Infiltration, bestehend aus Lymphoidzellen, eosinophilen und neutrophilen Leukocyten in wechselndem Mengenverhältnis; die letzteren pflegen sehr zurückzutreten. Daneben sieht man fleckweise fettige und hyalin-schollige Degeneration der Muskulatur. Durch diese sehr ausgebreiteten Veränderungen wird die Tätigkeit der Muskulatur erheblich behindert; das Leiden bildet sich aber so schleichend aus, daß der Herzmuskel Zeit hat, zu hypertrophieren, also an Masse das zu ersetzen, was ihm an Kraft genommen wird. Infolgedessen tritt das Leiden klinisch lange Zeit hindurch gar nicht in Erscheinung. Vielmehr sterben die Patienten meist nach kurzem Krankenlager an rasch zunehmender Herzschwäche. Die Ätiologie ist gänzlich unbekannt. Manche Autoren denken an Syphilis, doch ist das Leiden auch bei Personen beobachtet, bei denen Syphilis auszuschließen war. Verfasser sah kürzlich einen Fall bei einer 30jährigen Frau, wo eine Myokarditis dieser Art sich 3 Jahre nach einem Typhus entwickelt hatte. Die typhöse Ätiologie ist damit freilich nicht gesichert.

Eitrige Myokarditis kann in zwei Formen auftreten, als Phlegmone oder in Form eines oder mehrfacher Abscesse. Die seltene Phlegmone entsteht durch unmittelbares Übergreifen einer malignen (myokotischen, ulcerösen) Endokarditis aufs Myokard, gewöhnlich von den Aortenklappen aus. Sie gräbt sich in der Regel quer durch die Muskulatur der Herzbasis bis ans Perikard. Die stecknadelkopf- bis höchstens bohnengroßen Abscesse sind meist in der Mehrzahl vorhanden. Auch sie können bei oberflächlichem Sitz zu eitriger Perikarditis führen. Bei Lokalisation im Atrioventrikularbündel, die wegen seiner guten Gefäßversorgung recht häufig ist (*Mönckeberg*[61]), machen die Abscesse Überleitungsstörungen. Sehr selten ist gleichzeitiger Durchbruch eines Abscesses in Herzhöhle und Herzbeutel mit Blutung in den Herzbeutel und Herztamponade (*Stevenson* und *Marshall*[78a]). Herzmuskelabscesse entstehen embolisch, meist von einer ulcerösen Endokarditis her, weniger häufig von einem anderen Eiterherd aus. Die eitrige Myokarditis ist also kein selbständiges Leiden, sondern lediglich Teilerscheinung im Bilde einer pyämischen Allgemeinerkrankung. Eine eitrige Myokarditis dürfte am tödlichen Ausgang solcher Fälle wesentlichen Anteil haben.

Von den spezifischen Granulationsbildungen im Herzmuskel kann die Tuberkulose hier ganz kurz abgehandelt werden. Die

seltenen Konglomerattuberkel des Myokards sind in der Regel zufällige Sektionsbefunde. Nur die ganz großen (von Hühnereigröße und darüber) haben klinische Erscheinungen gemacht und das auch meist erst in den letzten Wochen. Besonders interessant ist die Beobachtung von *v. Tabora* und *Tilp*[80], die einen großen fibrösen Tuberkel in der Wand des rechten Vorhofs beschreiben. Er reichte von der Gegend der Hohlvenenmündungen bis über die Gegend des Atrioventrikularknotens hinaus und hatte sowohl diesen wie auch die Sinusknoten in Mitleidenschaft gezogen. Die tuberkulöse Myokarditis, von der einzelne, wenige Fälle im Schrifttum niedergelegt sind (*Kirch*[38], Lit.), ist eine enorme Seltenheit. Nicht alle veröffentlichten Fälle halten einer strengen Kritik stand.

Weit häufiger und wichtiger ist die Syphilis des Myokards (*Kirch*[38], Lit., *Jansen*[30]). Von den bei angeborener Syphilis zu findenden Veränderungen kann hier abgesehen werden, da sie nur bei schwer syphilitischen Neugeborenen vorkommen, die bald nach der Geburt sterben. Die erworbene Syphilis des Herzmuskels tritt in zwei Formen auf, die sich gelegentlich miteinander kombinieren können, nämlich in Gestalt von isolierten Gummiknoten und von mehr minder diffuser Myokarditis.

Die isolierten Gummiknoten sitzen gewöhnlich in der Wand der Ventrikel, seltener der Vorhöfe. Sie sind meist in der Einzahl, weniger oft in der Mehrzahl vorhanden. Ihre Größe schwankt zwischen einer Erbse und einer Walnuß. Die frischen Gummen sind weich und schleimgewebsartig, die älteren weißlich, narbenähnlich oder mit verkästem Centrum und schwielig-narbiger Peripherie. Das histologische Bild unterscheidet sich nicht von dem der Gummen anderer Organe. Sie sind wohl nur dann von praktischer Bedeutung, wenn sie im Reizleitungssystem sitzen und Überleitungsstörungen machen.

Anders die seltenere diffuse syphilitische Myokarditis. Man findet die Muskulatur mehr oder weniger ausgedehnt von grauen bis grauweißlichen Flecken und Streifen durchsetzt, die sich hie und da zu kleinen Gummiknoten verdichten können. Histologisch findet man ein Granulationsgewebe aus Lymphocyten, Plasmazellen, Fibroblasten und manchmal sehr zahlreichen Riesenzellen, das entweder schwielig vernarben oder käsig-nekrotisch werden kann. Klinisch kann die gummöse Myokarditis lange Zeit ohne Beschwerden verlaufen; es kommt vor, daß der Kranke bei der Arbeit tot zusammenbricht (*Jansen*[30], Fall 3, *Tschistowitsch*[87]). In anderen Fällen sind Zeichen von Herzinsuffizienz vorhanden, die den Kranken zum Arzt führen. Offenbar ist die syphilitische Myokarditis aber einer specifischen Therapie besonders gut zugänglich; denn sie wird klinisch viel häufiger gefunden als auf dem Sektionstisch, wo sie — wenigstens hierzulande — eine große Seltenheit ist.

Über die sehr seltenen Fälle von Aktinomykose, Lymphogranulomatose, Blastomykose und Mycosis fungoides am Herzbeutel s. bei *Kirch*.

Bei Leukämie, bei den myeloischen wie bei den lymphoiden Formen, finden sich im Herzen nicht nur die Capillaren dicht voll weißer Blutzellen, sondern es kann auch zu kleineren oder größeren leukämischen Infiltraten der Muskulatur kommen, die selbstverständlich das tödliche Ende beschleunigen helfen.

Hier seien auch die von *Ceelen*[10] beim Status thymico-lymphaticus im Herzmuskel gefundenen Rundzellinfiltrate erwähnt. Der Status thymo-lymphaticus, gekennzeichnet durch Vergrößerung der Lymphdrüsen, der Milz und der Thymusdrüse, ist bekannt.

lich der anatomische Ausdruck einer — vermutlich angeborenen — Anomalie, die eine gewisse Minderwertigkeit der betroffenen Individuen bedingt. Sie sterben oft sehr rasch an akuten Infektionskrankheiten und manchen Vergiftungen (Narkosen), unter Umständen schon auf einen plötzlichen, heftigen äußeren Reiz hin, z. B. bei einem Sprung ins kalte Wasser. Ob für diesen plötzlichen Tod die Zellinfiltrate im Herzmuskel verantwortlich zu machen sind, die Verfasser mit anderen Untersuchern nicht regelmäßig und nur in geringem Umfange bei Status thymo-lymphaticus auffand, ist zum mindesten fraglich; viel wahrscheinlicher dürfte eine Schwäche des Adrenalsystems dahinterstecken.

Es war im vorstehenden mehrfach von Erkrankungen des Atrioventrikularbündels die Rede. Es soll hier noch einmal das Wesentliche kurz zusammengefaßt werden. Schädigungen des Bündels können entstehen durch anämische Nekrosen und aus ihnen hervorgehende Schwielen und Kalkknoten, durch jede Art Myokarditis, durch Konglomerattuberkel, Gummiknoten und Geschwulstknoten. Es können entweder umschriebene Unterbrechungen oder Erkrankungen größerer Abschnitte bzw. des ganzen Systems vorliegen. Es handelt sich in der Regel nicht „um eine spezielle und isolierte Erkrankung des Bündels, sondern um Prozesse, in die das Bündel infolge seiner Lage einbezogen war“ (*Mönckeberg*[61]).

Bei den umschriebenen Unterbrechungen entsteht eine Überleitungsstörung, die durchaus nicht tödlich zu sein braucht. Indes sind im Schrifttum zahlreich Fälle berichtet, wo der Tod ganz plötzlich oder innerhalb einiger Stunden unter den Erscheinungen des Lungenödems eintrat (*Mönckeberg*[61]). Das scheint besonders dann aufzutreten, wenn die Unterbrechung sehr hoch sitzt. Wenn dagegen die Erkrankung das ganze System oder einen größeren Teil von ihm betrifft, so erfährt nicht nur die Überleitung, sondern auch die Automatie des Herzens eine Schädigung oder Vernichtung. Die dann auftretenden Störungen vergleicht *Nicolai*[65] mit der Ataxie der Skeletmuskulatur bei Tabes. Es handelt sich um eine sehr ernste Erkrankung, die zu Herzschwäche führt und oft plötzlichen Tod verursacht.

*Mönckeberg*[61] berichtet über eine Anzahl von Fällen, in denen das Atrioventrikularbündel eine schwere isolierte Verfettung zeigte, mit oder ohne anderweitige Veränderungen im sonstigen Myokard. In mehreren Fällen handelte es sich um plötzlichen Tod, in anderen war die Todesart unbekannt. Die Ursache der Verfettung war nicht ohneweiters klar. Daß sie für den Tod mitverantwortlich war, ist naheliegend, wenn auch nicht sicher bewiesen. Weitere Untersuchungen über isolierte Erkrankungen dieses lebenswichtigen Systems sind jedenfalls erwünscht.

### Tod durch Endokarditis.

Die Endokarditiden teilt fast jeder Autor verschieden ein. Die von *Krischner*[46] und Verfasser gegebene anatomische Einteilung deckt sich mit der klinischen von *Edens*[14], dürfte also wohl praktisch brauchbar sein.

I. Endokarditis mit Neigung zur Ausheilung, E. benigna, E. verrucosa.
  *a)* Ohne klinisch sichere Erscheinungen, E. simplex.
  *b)* Mit klinischen Erscheinungen, E. rheumatica.

II. Endokarditis ohne Neigung zur Ausheilung, E. maligna, E. mycotica, bacterica.

*a)* Mit schleichendem Verlauf, E. polyposa (klin. lenta).

*b)* Mit raschem oder stürmischem Verlauf, E. ulcerosa (klin. septica).

Hieran reiht *Edens*[14] noch die syphilitische und die traumatische Endokarditis.

Die Endocarditis verrucosa simplex (I *a*) kann hier außer Betracht bleiben. Sie ist bakteriellen oder toxischen Ursprungs, erzeugt kleine Wärzchen aus Blutplättchen, die nur am Schließungsrand der Klappen sitzen, heilt immer mit Verdickung des Schließungsrandes aus und tritt klinisch oft gar nicht in Erscheinung.

Bei der Endocarditis verrucosa rheumatica (I *b*) sitzen die Auflagerungen, an deren Aufbau sich außer den Blutplättchen auch noch Fibrin beteiligt, nicht nur am Schließungsrand, sondern auch am freien Rand, auf den Sehnenfäden, manchmal auf allen möglichen Stellen der dem Blutstrom zugekehrten Klappenseite, und können an den Aortenklappen bis aufs Endokard des Kammerseptums, an der Mitralis (sehr selten an der Tricuspidalis) unter Umständen bis aufs Vorhofsendokard reichen. An der Organisation dieser Auflagerungen beteiligen sich nicht nur Fibroblasten und Lymphoidzellen, sondern auch leukocytoide Wanderzellen und große, leicht basophile Zellen mit großen, plumpen, manchmal vielgestaltigen Kernen, wie sie auch in den Knötchen bei rheumatischer Myokarditis (s. d.) vorkommen. Nicht nur unterhalb der Auflagerungen, sondern in seiner ganzen Ausdehnung ist das Klappengewebe von mehr oder minder dichten Zellinfiltraten durchsetzt, die aus ebendenselben Elementen zusammengesetzt sind und sich von der Mitralis aus oft bis weit unter das Vorhofsendokard erstrecken. Manchmal ballen sich diese Infiltrate zu Knötchen zusammen, die den im Myokard beschriebenen rheumatischen Knötchen mehr oder minder genau gleichen. Es handelt sich bei der rheumatischen Endokarditis also nicht nur um eine durch Auflagerungen gekennzeichnete exsudative, sondern vor allem um eine in hohem Maße produktive Entzündung der Klappen und des Wandendokards. Ob es auch eine rein produktive, in ihrem ganzen Verlauf ohne Auflagerungen einhergehende Form gibt, wie manche Autoren wollen, vermag Verfasser nicht zu sagen. Als Erreger wird von einigen Autoren ein bestimmter Streptokokkus, von anderen ein noch unbekanntes Virus angesehen. Nach *Dietrich*[12,13] handelt es sich nicht um einen bestimmten, für den Gelenkrheumatismus specifischen Streptokokkus, sondern die besondere Reaktionsweise des Endokards wird durch eine besondere „Immunitätslage" gegenüber dem Streptokokkus bedingt, hervorgerufen durch vorausgegangene Infektionen mit demselben Keim. Die rheumatische Endokarditis dürfte für sich allein im floriden Stadium wohl nur durch Coronar- oder Hirnarterienembolie zum Tode führen. Die recht gewöhnliche Kombination mit rheumatischer Myo- und womöglich auch Perikarditis kann dagegen auch für die Arbeit des Herzens selbst verhängnisvoll werden, zumal diese drei Leiden Neigung zu Rezidiven haben. Ihre besondere praktische Bedeutung erhält die rheumatische Endokarditis jedoch dadurch, daß sie die häufigste Ursache für die Entstehung von Klappenfehlern abgibt (s. u. S. 348). Die mächtig zellig infiltrierten Klappen verdicken sich unter Neubildung reichlichen faserigen Bindegewebes und schrumpfen, durch die Organisation der Auflagerungen entstehen Verwachsungen benachbarter Klappen; das gleiche gilt von den Sehnenfäden. Rezidive verstärken das Leiden immer mehr. Nur in

verhältnismäßig wenigen Fällen bleibt es bei so geringgradigen Verdickungen und Verkürzungen, daß sie keinen Einfluß auf die Klappenfunktion haben. Eine Heilung mit Restitutio ad integrum kommt bei der rheumatischen Endokarditis nicht vor.

Die Endocarditis polyposa (II *a*) kann ihren Sitz an allen Ostien haben; von ihr werden auch die sonst nur überaus selten ergriffenen Pulmonalklappen nicht verschont. Gewöhnlich ist sie nur an einem Ostium (am häufigsten dem Aortenostium), seltener an mehreren gleichzeitig lokalisiert. Die Auflagerungen können sich über die ganzen Flächen der Klappen, auf die Sehnenfäden, aufs Endokard der Vorhöfe und des Kammerseptums und selbst auf die Intima der Aorten- und Pulmonaliswurzel erstrecken. Sie können warzig, zottig, krümelig, knollig und polypös, bis mehrere Zentimeter lang sein. Ihre Farbe ist blaßgelblich, gelbgrün, graugrün, graurot bis braunrot, oft ein bunter Mischmasch aller dieser Tönungen. Sie bestehen aus Blutplättchen, Fibrin, Leukocyten, Erythrocyten und ganzen Haufen von Bakterien, die meist an der Oberfläche der Auflagerungen sitzen. Es sind in der Regel kurze (auf Blutagar grün wachsende) Streptokokken, seltener lange (hämolysierende) Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken, Gonokokken, Diphtheriebacillen, Influenzabacillen, Pyocyaneus. Das Klappengewebe zeigt unterhalb der Auflagerungen mehr oder weniger dichte Zellinfiltrate, die ganz oder vorwiegend aus Leukocyten bestehen. Es handelt sich also um eine ausgesprochen fibrinös-eitrige Entzündung. Diese Form ist, wie aus obigem hervorgeht, nicht an einen bestimmten Erreger gebunden, sondern auch sie dürfte ihre Entstehung einer besonderen „Immunitätslage" verdanken (*Dietrich*[13], *Saxl*[14] u. a.), die durch vorausgegangene Infekte mit dem betreffenden Erreger entstanden ist.

Diese Infekte brauchen sich nicht an den Klappen abgespielt haben; aber es ist auffällig, daß die Endocarditis polyposa mit Vorliebe auf Klappen sitzt, die die Spuren einer abgelaufenen Entzündung an sich tragen. Nicht selten findet sich in der Anamnese ein mehr oder minder lange zurückliegender Gelenkrheumatismus. Die Eintrittspforte der Bakterien ist manchmal noch feststellbar, z. B. in Form einer Angina oder einer puerperalen Infektion; in den meisten Fällen ist jedoch die Infektionspforte nicht mehr zu finden.

Der Verlauf ist in der Regel ein schleichender, über Monate sich erstreckender (Endocarditis lenta). Oft suchen die Kranken den Arzt erst in späten Stadien auf. Die Zeichen sind manchmal so unklar, daß das Leiden klinisch erst ganz zuletzt oder überhaupt nicht erkannt wird. Wiederholt äußerten die behandelnden Kollegen dem Verfasser bei der Sektion ihr Erstaunen, daß eine so schwere Klappenveränderung fast gar keine Geräusche gemacht habe. Tödlich kann die Endocarditis polyposa auf verschiedene Weise werden. Zunächst durch Veränderungen am Herzen selbst. Es sind das jene Fälle, in denen der sich am Klappengewebe abspielende Kampf zu gunsten der angreifenden Bakterien ausgeht. Die unmittelbar an die Auflagerungen anstoßenden Schichten des Klappengewebes verfallen der Nekrose, die nekrotischen Teile werden durch Demarkation abgestoßen, es entstehen Geschwüre, Klappenaneurysmen, Klappeneinrisse und Durchreißungen von Sehnenfäden (Endocarditis ulcero-polyposa). Diese schweren Zerstörungen führen mehr oder minder rasch zu unkompensierbaren Klappen-

insuffizienzen und damit zum unmittelbaren Versagen des Herzens, oder der Zerstörungsprozeß greift vom Endokard aufs Myokard über und erzeugt die bereits S. 342 beschriebene Herzwandphlegmone. In anderen Fällen sind es die von der Endokarditis ausgehenden Embolien, die den Tod verursachen. Da die Bakterien bei Endocarditis polyposa nur eine mäßige Virulenz besitzen, so kommt es nur selten vor, daß die Emboli am Orte ihres Steckenbleibens eitrige Metastasen verursachen, und daß der ganze Prozeß in eine schleichende Pyämie ausmündet. Die Emboli sind vielmehr gewöhnlich blander Natur, können aber durch Verschluß von Hirn- oder Coronargefäßen zum Tode führen; einmal sah Verfasser Tod durch Gangrän eines Beins infolge Embolie der Arteria iliaca von einer solchen Endokarditis aus. Wohl eine der häufigsten Folgen der Endocarditis polyposa ist die embolische, nichteitrige Herdnephritis. Sie führt in der Mehrzahl der Fälle zum Tode, da sie durch das weiterschleichende Grundleiden immer wieder angefacht und verschlimmert wird. Sehr oft beherrscht die Nephritis das klinische Bild derart, daß die Endokarditis dabei übersehen und erst auf dem Seziertisch festgestellt wird. In einer Minderzahl von Fällen ist die Endocarditis polyposa auch einer Heilung fähig. Alsdann tritt an die Stelle der Leukocyteninfiltration ein zellreiches Granulationsgewebe, das die Auflagerungen, das Klappengewebe und die Sehnenfäden um- und durchwächst und ein derbes, schwieliges, stark schrumpfendes Narbengewebe erzeugt; die Reste der Nekrosen und Bakterienhaufen sind als verkalkte Massen darin eingeschlossen. Diese Form führt also bei Abheilung zu besonders schweren Klappenfehlern.

Die Endocarditis ulcerosa (II *b*) beginnt anatomisch mit graugrünen, graugelblichen oder graubräunlichen Rauhigkeiten, die im Anfang mit bloßem Auge oft nur undeutlich wahrnehmbar sind und die vorwiegend, aber nicht ausschließlich, am Schließungsrande sitzen. Das Mikroskop zeigt an der Oberfläche der Klappe mächtige Bakterienrasen; in der Regel sind es Staphylokokken, weniger häufig hämolysierende Streptokokken. Unmittelbar unterhalb der Bakterien ist das Klappengewebe nekrotisch, darunter folgt eine dichte Demarkationszone aus gelapptkernigen Leukocyten. Durch Abstoßung toter Gewebsstückchen kommt es an den Klappen zu Geschwürsbildung und zu Klappenaneurysmen; makroskopisch wahrnehmbare Auflagerungen fehlen oder sind verschwindend gering. Die aus Bakterienhäufchen und kleinen Gewebsfetzen bestehenden Emboli werden mit dem Blutstrom in alle Gegenden des Körpers getragen und erzeugen überall kleine Abscesse, wovon die im Herzmuskel (vgl. S. 342) und die im Centralnervensystem entstehenden die verhängnisvollsten sind. Die Endocarditis ulcerosa bildet also den Mittel- und Ausgangspunkt einer allgemeinen Pyämie, die unter hohem Fieber und Benommenheit in verhältnismäßig kurzer Zeit zum Tode führt und die klinisch mit Typhus oder eitriger Meningitis viel Ähnlichkeit haben kann. Die Eintrittspforte der Bakterien ist, wie bei der vorigen Form, in den meisten Fällen nicht mehr zu finden. Daß diese schwere, tödliche Form der Endokarditis zur Entwicklung gelangt, dürfte nicht nur durch eine zeitweilige Überempfindlichkeit gegenüber einem bestimmten Erreger, sondern vor allem auch durch eine Schwächung des Allgemeinzustandes bedingt sein.

Die tuberkulöse Endokarditis ist so überaus selten, daß sie praktisch außer Betracht bleiben kann.

In den Lehrbüchern ist vielfach von syphilitischer Endokarditis die Rede. Man findet nicht selten bei syphilitischer Aortitis mit Erweiterung des Aortenostiums auch verdickte und verkürzte Aortenklappen. Ob es sich hier um ein Übergreifen des syphilitischen Prozesses von der Aortenwand auf die Klappen oder nur um ein zufälliges Zusammentreffen der Aortensyphilis mit einer anderweitigen Endokarditis handelt, bedarf noch der Untersuchung.

## Tod durch Herzklappenfehler.

Angeborene Herzklappenfehler (*Maresch*) sind große Seltenheiten. Herzklappenfehler entstehen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch vernarbende Endokarditiden, u. zw. liefert die rheumatische Endokarditis (S. 345) die meisten, die maligne, polypöse (S. 346) die anatomisch schwersten Klappenfehler. Außerdem gibt es nicht selten Aorteninsuffizienz bei diffuser Erweiterung des Bulbus aortae infolge syphilitischer Aortitis. Die in gleicher Weise entstehende Pulmonalinsuffizienz ist ganz bedeutend seltener und führt wohl niemals zu bedrohlichen Graden. Über traumatische Herzklappenfehler s. S. 353. In den Lehrbüchern werden endlich noch die atherosklerotischen Klappenfehler aufgeführt. Die Atherosklerose ist gekennzeichnet durch Ablagerung von Lipoiden im Bindegewebe mit Quellung und Erweichung oder Verkalkung. Höhere Grade erreicht diese Veränderung im Klappenbereich nur am Annulus fibrosus, wo es im Alter zu spangenförmigen und knolligen Kalkablagerungen kommen kann. Sie greifen oft auf die Aortenklappen und auf das hintere Mitralsegel über und können zu Insuffizienzen mäßigen Grades führen. Die am Schließungsrand sitzenden oder von dort ausgehenden Kalkablagerungen sind nach des Verfassers Erfahrungen sämtlich endokarditischen Ursprungs. Entsprechend der Lokalisation der Endokarditiden sitzen die Klappenfehler ganz überwiegend an den linksseitigen Klappen. Wenn die Tricuspidalis befallen ist, so sind so gut wie stets auch die linksseitigen Klappen erkrankt; endokarditische Fehler der Pulmonalklappen sind überaus selten.

Wie oben bereits beschrieben, kommt es bei der Vernarbung der genannten Endokarditisformen teils zu Verdickungen und Schrumpfungen der Klappen und Sehnenfäden, teils zu Verwachsungen dieser Gebilde untereinander. Im ersteren Falle entsteht Insuffizienz, im zweiten Stenose. Beide können durch hyaline Entartung und Verkalkung im Klappengewebe verstärkt werden, beide können sich miteinander kombinieren. Wie die Klappenfehler auf Form und Funktion des Herzmuskels einwirken, ist jedem Arzte so geläufig, daß hier eine ganz kurze Darstellung genügen wird.

Bei reiner Mitralstenose kommt es zur Stauung des Blutes im linken Vorhof, der sich dadurch erweitert und in geringem Grade auch hypertrophiert. Die Stauung wirkt fort auf den Lungenkreislauf bis in den rechten Ventrikel, der der erhöhten Aufgabe durch Hypertrophie gerecht wird. Von einer gewissen Größe der Widerstände ab wird dem Ventrikel — auch bei völlig gesunder Muskulatur — ein vermehrter systolischer Blutrückstand aufgezwungen und es kommt somit zur Dilatation („tonogene“ [*Moritz*[62], *Kirch*[33—37]] bzw. „barogene“ [*Hering*[24]] Dilatation) des rechten Ventrikels. Sie äußert sich fast nur in einer Verlängerung, kaum einer Verbreiterung des Ventrikels, dessen Spitze nach abwärts rückt und leicht ausgebuchtet ist; zugleich dreht sich die Achse des Herzens etwas nach links, so daß der rechte Ventrikel mehr nach vorn, der linke mehr nach hinten rückt (*Kirch*[36]).

Der linke Ventrikel ist unbeteiligt, er pflegt sogar in mäßigem Grade zu atrophieren, da er durch das zu enge Mitralostium bei jeder Diastole weniger Blut erhält als in der Norm.

Bei Mitralinsuffizienz wird in der Systole stets eine gewisse Menge Blut in den Vorhof zurückgeworfen. Die Auswirkungen auf linken Vorhof und rechten Ventrikel sind daher die gleichen wie bei der Mitralstenose, womöglich noch in verstärktem Maße. Außerdem erhält aber der linke Ventrikel aus dem erweiterten Vorhof dauernd eine vermehrte Blutmenge, die er wieder aufwerfen muß. Nach *Straub*[79] u. a. kann der gesunde Herzmuskel dieser Anforderung einfach durch Vergrößerung des Schlagvolumens entspechen, was aber auf die Dauer zu Hypertrophie des Ventrikels führt. Die so häufige Kombination von Mitralinsuffizienz und -stenose läßt alle diese Dinge noch deutlicher hervortreten.

Aortenstenose bewirkt Stauung des Blutes im linken Ventrikel und damit vermehrte Spannung und auf die Dauer Hypertrophie seiner Muskulatur. Zur Dilatation kommt es bei gesunder Muskulatur nur dann, wenn durch die Enge der Stenose dem Ventrikel ein vermehrter systolischer Blutrückstand aufgenötigt wird.

Bei Aorteninsuffizienz flutet in der Diastole stets ein mehr oder minder großer Teil des Blutes aus der Aorta wieder in den linken Ventrikel zurück, der also sein Schlagvolumen vergrößern muß. Dauernde Belastung dieser Art führt zu Hypertrophie. Bei einer Kombination von Stenose und Insuffizienz kommt noch Dilatation des Ventrikels hinzu.

Die viel weniger häufigen Fälle von ausgesprochener Stenose bzw. Insuffizienz der Tricuspidalis belasten vor allem den rechten Vorhof, der sich mächtig erweitert und in geringem Grade hypertrophiert. Bei Insuffizienz kommt es (in gleicher Weise wie bei der der Mitralis) zur Hypertrophie des Ventrikels. Ist die Tricuspidalinsuffizienz, wie gewöhnlich, mit einem Mitralfehler kombiniert, so entsteht eine gewaltige Erweiterung der beiden Vorhöfe, die sogar die Ventrikel an Größe übertreffen können.

Durch alle diese Anpassungsvorgänge an der Muskulatur werden die Klappenfehler mehr oder weniger vollständig ausgeglichen, kompensiert. Solange eine einigermaßen genügende Kompensation vorhanden ist, besteht von seiten des Klappenfehlers keine Gefahr. Nur wenn diese Kompensation nicht erreicht wird oder wenn eine bereits erreichte Kompensation wieder verlorengeht, kann der Herzfehler zum Tode führen.

Das erstere tritt ein, wenn der Herzfehler sich so rasch ausbildet, daß die Muskulatur nicht die zur Anpassung nötige Zeit findet; das kommt besonders bei den mit Klappenzerstörungen einhergehenden Fällen von maligner Endokarditis vor. Vor allem ist aber hier die die Endokarditis so häufig begleitende Myokarditis zu erwähnen. Sie setzt die Contractionsfähigkeit der Muskulatur herab, sie vermindert ihre Erregbarkeit und bei Beteiligung des Atrioventrikularsystems auch die Reizleitung und die Reizbildung (*Aschoff*[1]). Die Muskulatur gibt daher dem — bei Herzfehlern in den entsprechenden Abschnitten erhöhten — Blutdruck nach und es kommt zur myogenen Dilatation, die eine völlige Kompensation der Klappenstörung verhindert. Sie zeichnet sich vor der bisher besprochenen tonogenen Dilatation dadurch aus, daß die Vergrößerung der betreffenden Herzhöhlen wesentlich in die Breite geht; sie ist daher klinisch gut nachweisbar, während sich die wesentlich in einer Verlängerung des Ventrikels bestehende tonogene Dilatation dem klinischen Nachweise entziehen kann (*Kirch*[36, 37]). Durch die Entwicklung der Kammerhöhlen in die Breite kann es zu Dehnung des Annulus fibrosus und damit zu Insuffizienz anatomisch gesunder Zipfelklappen, zur sog. „relativen Insuffizienz" der Mitralis (und Tricuspidalis) mit allen ihren oben kurz geschilderten Folgen kommen. Wie groß die Rolle der Myokarditis bei den Herzdilatationen ist, unterliegt noch der

Diskussion. Es ist oft behauptet worden, daß die Endokarditis, die den Klappenfehler erzeugt, stets auch von einer Myokarditis begleitet sei. Das trifft wohl für die rheumatische und für die maligne ulceröse Endokarditis zu, aber nicht im gleichen Maße für die übrigen Endokarditisformen. Man ist früher mit der histologischen Diagnose „Myokarditis" etwas zu freigebig gewesen und hat die geringe diffuse Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, die sich in jedem hypertrophischen Herzmuskel findet, als myokarditische Veränderung angesehen. Dazu liegt eine Berechtigung nicht vor. Wo aber eine Myokarditis vorhanden ist, da bildet sie eine ernstliche Erschwerung, wenn nicht ein absolutes Hindernis für das Zustandekommen einer Kompensation. Das gilt in weit geringerem Maße von der Perikarditis, einer sehr regelmäßigen Begleiterin der rheumatischen Endo- und Myokarditiden.

Das zweitgenannte Ereignis, das Schwinden eines bereits erreichten Ausgleichs (Dekompensation) kann durch sehr verschiedene Umstände herbeigeführt werden; in erster Linie durch die bei Endo- und Myokarditiden so häufigen Rezidive. Jeder neue Schub von Endokarditis führt zu verstärkter Schrumpfung und Verhärtung oder Verwachsung der befallenen Klappen und verschlimmert den vorhandenen anatomischen Fehler unter Umständen derart, daß die ausgleichenden Vorgänge an der Muskulatur nicht nachkommen können. Das letztere wird umsoweniger der Fall sein, wenn gleichzeitig ein Rezidiv der Myokarditis die Muskulatur schwächt (oder ein neuer perikarditischer Schub sich hinzuaddiert). Weiter sind zu nennen hinzutretende akute Infektionskrankheiten oder Intoxikationen, die den Herzmuskel schädigen. Jedem Arzt ist bekannt, daß die Dekompensation eines vorhandenen Klappenfehlers oft mit dem Auftreten einer Angina oder einer Grippe einsetzt; eine Pneumonie, die allemal an das rechte Herz erhöhte Anforderungen stellt, ist bei Vorhandensein eines Herzfehlers verhängnisvoll, und an die Gefahren einer Narkose für Kranke mit Klappenfehlern braucht nur erinnert zu werden.

Ist die Schädigung, die die Muskulatur eines klappenfehlerkranken Herzens erlitten hat, eine schwere, so kommt es zu raschem Versagen des Herzens. Insbesondere tritt bei Mitralstenosen nicht selten plötzlicher Tod ein. In anderen Fällen dauert es Wochen, Monate oder Jahre, in denen die Dekompensation sich ausbildet und verschlimmert. Das Herz vermag seiner Aufgabe als centraler Motor des Blutumlaufs immer weniger zu genügen. Es kommt zu Blutüberfüllung in den Lungen und im ganzen venösen System, auch in den Venen des Herzens selbst. Dieser Zustand setzt die Ernährung der Gewebe herab und zieht außerdem nach den Arbeiten *Eppingers* und seiner Schüler ein unökonomisches Arbeiten des Muskelgewebes nach sich: die Resynthese der Milchsäure zu Glykogen ist gestört, der Sauerstoffverbrauch des Muskels gesteigert. Das gilt nicht nur für die Skelet-, sondern ebensosehr für die Herzmuskulatur. Das ständig arbeitende Herz erhält nicht mehr genug Sauerstoff, seine Muskulatur gibt dem Blutdruck nach, die Herzhöhlen erweitern sich (*Loewy* und *Meyer*[55]), bei längerer Dauer verfällt der Muskel immer mehr der Verfettung und schließlich kommt der ganze Kreislauf zum Stillstand. Auf die Thrombenbildung im erweiterten Herzen und ihre unter Umständen tödlichen Folgen wurde S. 338 bereits hingewiesen.

## Tod durch Herzverletzungen.

Herzverletzungen können eingeteilt werden nach dem Zustandekommen der Verletzung (Stich, Schuß, stumpfe Gewalt), nach der Art der Verletzung (Durchbohrung, Zerreißung, Quetschung) oder nach dem Sitz der Verletzung (Vorhofswand, Kammerwand, Klappen). Bei allen Arten gibt es tödliche und nichttödliche Fälle, was namentlich von der Schwere und dem Sitz der Verletzung abhängt. Die Zahl der tödlichen Verletzungen überwiegt bei weitem. Von ihnen sollen hier besonders diejenigen Berücksichtigung finden, die nicht sofort oder wenige Minuten nach der Verletzung zum Tode kommen und daher wesentlich den Pathologen und den Gerichtsarzt interessieren, sondern in denen der Arzt noch Gelegenheit zu Untersuchung und Behandlung hat.

Durchbohrungen der Herzwände von solcher Beschaffenheit, daß die Wundränder klaffen, müssen in kürzester Frist durch Verblutung nach außen oder — falls die Herzbeutelwunde durch Andrücken an die Brustwand wieder verschlossen wird oder wenn der Herzbeutel überhaupt nicht durchtrennt war (sog. „transperikardiale Herzschußverletzung") — durch Blutung in den Herzbeutel und Herztamponade zum Tode führen. Am ehesten geschieht das bei Verletzungen der Vorhöfe, deren schwache Muskulatur nicht wie die weit kräftigere der Ventrikel in der Lage ist, die Wundränder durch Contraction notdürftig oder gar völlig wirksam zu verschließen. Ob es zu einem Verschluß der durchbohrenden Kammerwunde kommt, hängt durchaus nicht allein von der Art und Größe des Geschosses oder verletzenden Instrumentes ab, sondern auch vom Zustand des Herzmuskels. So kann unter Umständen ein Stich mit einer Ahle (*Koch*[42]) anstandslos vertragen und überstanden werden, während Stiche mit einer *Pravaz*-Spritze tödlich sein können (*Fahr*[17a]), insbesondere dann, wenn die Muskulatur durch Myokarditis oder Senium geschwächt ist. Ist der Verschluß der Herzmuskelwunde nur ein notdürftiger, so sickert das Blut nur langsam heraus und es kann unter Umständen Stunden dauern, bis die tödliche Herztamponade zur Ausbildung kommt. Noch länger kann das tödliche Ende sich hinziehen, wenn gleichzeitig die Pleura mitverletzt ist und das Blut Gelegenheit hat, in die betreffende Pleurahöhle hineinzulaufen; alsdann kommt es nicht zur Herztamponade, sondern zu Verblutung in die Pleurahöhle. Aber auch wenn die Blutung aus der Herzwunde zunächst zum Stehen kommt, sind die gleichen Gefahren noch eine Zeitlang vorhanden, denn die Wundränder sind anfangs nur fibrinös verklebt; das Bindegewebe, von dem die Narbenbildung ausgeht, ist im Herzmuskel nur spärlich vertreten und braucht 8—10 Tage, um eine einigermaßen haltbare Verbindung der Wundränder zu stande zu bringen (*M.* u. *E. Hesse*[26]). Während dieser Zeit kann die geringste Mehranspannung der Herzmuskulatur die Wunde — sofern sie nicht vernäht ist — wieder zum Platzen bringen und eine tödliche Herztamponade oder Verblutung nach sich ziehen. Besonders verhängnisvoll ist es, wenn die Verletzung einen Coronararterienast getroffen hat. Nicht nur, daß es aus diesem verstärkt bluten kann, sondern auch wenn die Blutung zum Stehen kommt, bildet sich unter Umständen im Bereich der Wunde ein anämischer Infarkt aus, der ihre Heilung verhindert. Da die wenigsten durchbohrenden Verletzungen aseptisch sind, so geht ein großer Teil der Fälle, die den

ersten Tag überleben, an einer hinzutretenden Infektion zu grunde. *M.* u. *E. Hesse*[26] sahen unter 34 Todesfällen durch Herzverletzungen 22mal Tod an akutem Blutverlust, 9mal an eitriger Infektion (Pleuritis und Perikarditis) und 1mal an doppelseitiger (postoperativer) Pneumonie. Infizierte Steckschüsse können noch nach Wochen durch Absceßbildung mit folgender Perikarditis (Mediastinitis, Pleuritis) zum Tode führen. Dasselbe ist möglich, wenn verschluckte Nadeln oder Gräten im Ösophagus stecken bleiben und sich allmählich in die Herzmuskulatur einspießen (*Thorel*[84—86], *Kirch*[38], Lit.). Wird bei durchbohrenden Verletzungen das Atrioventrikularbündel getroffen, so ist meist sofortiger Tod die Folge (*Geringer*[19]); nur in sehr wenigen Fällen ist Überleben mit Ausbildung eines Herzblocks beobachtet. Endlich ist noch Tod durch Hirnarterienembolie beschrieben, ausgehend von einem Thrombus, der sich im linken Ventrikel auf einer Florettstichverletzung gebildet hatte (*Sauerbruch*[73]).

Zerreißungen der anatomisch gesunden Herzwand ohne durchbohrende Verletzung können auf dreierlei Weise entstehen (*Thorel*[84—86], *Kirch*[38], Lit.):

1. Als Zerrungsruptur. Das Herz wird durch die einwirkende Gewalt so kräftig aus seiner Lage gerissen, daß es an der Stelle der größten Zerrung zerreißt. Das geschieht besonders dann, wenn der Körper mit großer Gewalt fortgeschleudert wird — etwa durch ein Automobil oder durch eine Lokomotive — und dann plötzlich auf eine Wand oder auf den Boden aufschlägt; das gleiche kann durch Sturz aus großer Höhe bewirkt werden. Während der Brustkorb in der Bewegung plötzlich angehalten wird, „fliegt" das an den Gefäßen aufgehängte Herz gewissermaßen weiter und reißt ein. Die Rißstelle findet sich gewöhnlich an der rechten Vorhofkammergrenze, oft innerhalb der Vorhofsmuskulatur. Solche Verletzungen pflegen sofort tödlich zu sein; es kann sogar das ganze Herz an der Vorhofkammergrenze abreißen.

2. Als Platz- oder Berstungsruptur. Wenn eine Herzhöhle in dem Augenblick, wo sie prall mit Blut gefüllt ist, durch plötzlichen Druck von außen stark komprimiert wird — etwa durch einen heftigen Stoß oder einen Sturz auf die Brust —, so muß sie platzen wie ein prall mit Wasser gefüllter Gummibeutel, dem ein heftiger Schlag versetzt wird. Wird ein Vorhof betroffen, so pflegt der Riß an der Spitze des Herzohrs zu sitzen. Auch diese Verletzungen sitzen vorwiegend rechts und enden meist rasch durch Herztamponade tödlich.

3. Als Quetschungsruptur. Es handelt sich um eine Quetschung des Herzens zwischen Brustbein und Wirbelsäule infolge starker Zusammenpressung des Brustkorbs, meist durch Überfahrenwerden oder durch Eisenbahnpufferverletzungen. Kommt es dabei zu Rippen- und Brustbeinbrüchen, so können die spitzigen Bruchstücke die Herzmuskulatur anspießen. Bei diesem Mechanismus können Zerreißungen des Myokards in allen Abstufungen entstehen, von ganz feinen Einrissen bis zu völliger Zermalmung des Herzens. Für die kleinen, nicht sofort zum Tode führenden Risse gilt alles, was oben für die kleineren Durchbohrungsverletzungen ausgeführt wurde, mit Ausnahme der Infektion, die bei diesen subcutanen Verletzungen kaum vorkommt.

Quetschungen des Myokards ohne Zerreißung der äußeren Wandungen können sowohl durch den soeben geschilderten Mechanismus wie auch durch Streifschüsse des Herzens zu stande kommen. Wiederholt sind nach

solchen Quetschungen Nekrosen und Rupturen des Ventrikelseptums beobachtet worden (*Thorel*[85], Lit.). Verfasser sah eine solche Septumruptur nach Streifschuß des Herzens, die nach 9 Tagen mit Herzgeräuschen, Herzdilatation, kleinem Puls, Dyspnöe und Präkordialangst zum Tode geführt hatte. Besonders interessant ist ein von *Bleckwenn*[4] berichteter Fall, wo es infolge eines Sturzes auf die linke Brustseite zu einer Nekrose im Ventrikelseptum mit Unterbrechung des linken Schenkels des *His*schen Bündels gekommen war. In dem Maße, wie diese Nekrose bindegewebig vernarbte und schrumpfte, kam es nach und nach zur Ausbildung schwerer Herzstörungen. Blutungen und Nekrosen in den äußeren Herzwänden infolge von Quetschungen und Streifschüssen können ohne erhebliche Störungen bindegewebig vernarben; daß sie nachträglich noch zu völliger Durchreißung der Herzwand und damit zum Tode führen, kommt weniger häufig vor. Ungünstiger in dieser Beziehung sind in unmittelbarster Nähe des Herzens sitzende Steckschüsse, die zu allmählicher Usur der Herzwand führen können.

Verletzungen des Klappenapparates (*Thorel*[84—86], *Kirch*[38], Lit.) können sowohl durch Schuß und Stich als auch durch stumpfe Gewalt zu stande kommen. Sind bei durchbohrenden Verletzungen die Klappen mitbetroffen, so erfolgt der Tod meist innerhalb weniger Minuten, denn plötzlich auftretende Insuffizienz einer Klappe zwingt das Herz zu vermehrter Anstrengung und verhindert den Schluß der blutenden Muskelwunde. *Kirch* führt nur zwei Fälle von Stichverletzungen der Klappen an, in denen der Tod nicht sofort eintrat. In dem einen (*Schönbauer*[75]) kam es nach Verletzung zweier Pulmonalklappen zu Thrombenbildung auf diesen und zu tödlicher Lungenembolie. Im Falle *Lauche*[52], wo einem 26jährigen Manne das Tricuspidalsegel durchstochen war, trat der Tod erst $1^1/_4$ Jahre später durch schwere Herzinsuffizienz mit Stauungsorganen und Ödemen ein. Interessanter und praktisch wichtiger sind die Fälle, wo gesunde Klappen infolge von stumpfer Gewalteinwirkung (Sturz, Stoß, Schlag) auf den Brustkorb zerreißen. Bei den Segelklappen verlaufen die Risse gewöhnlich längs ihres Ansatzes am Annulus fibrosus. Die Sehnenfäden gesunder Klappen pflegen nicht zu durchreißen; wohl aber sind Abrisse von Papillarmuskeln öfter gefunden. An den Semilunarklappen sitzen die Risse meist senkrecht zu den freien Rändern. Der Mechanismus des Zustandekommens dieser Klappenverletzungen ist noch nicht ganz geklärt; er muß ein ähnlicher wie bei der obenerwähnten Berstungsruptur des Herzmuskels sein. Alle diese Zerreißungen — neben denen auch noch der dicht über den Klappen sitzende quere Einriß der Aortenwand genannt werden kann (*Maresch*[57]) — bedingen eine akut einsetzende Insuffizienz der Klappe. Während die endokarditischen Klappenfehler langsam entstehen, so daß der Herzmuskel Zeit hat, sich den veränderten Verhältnissen durch Hypertrophie und Dilatation allmählich anzupassen, ist das bei den traumatischen Fehlern nicht in gleicher Weise möglich. Ist die Verletzung der Klappe eine schwere (z. B. Abriß eines oder mehrerer Papillarmuskeln), so kommt die Herztätigkeit innerhalb von Tagen oder gar Stunden zum Erliegen. Bei weniger starken Störungen wird ein gewisser Grad von Anpassung erreicht; es kann aber, wie in *Lauches*[52] Fall, der Tod noch nach Monaten unter den Zeichen schwerster Herzinsuffizienz eintreten.

### Tod durch Herzgeschwülste.

Primäre Geschwülste des Herzens (*Thorel*[84—86], *Kirch*[38], Lit.) sind im allgemeinen selten, doch sind bereits weit über 100 beschrieben (*Mandelstamm*[56]). Die meisten sind gutartig und nur zufällige Sektionsbefunde. Tödlich sind allein die bösartigen, die nur etwa ein Viertel der gutartigen ausmachen. Es sind Rundzellen-, Spindelzellen- und gemischtzellige Sarkome sowie Myxosarkome und Endotheliome beschrieben worden, die vom Myokard, vom Wandendokard oder von den Klappen ihren Ausgang nehmen können. Am häufigsten liegt ihr Ursprung im rechten Vorhof. Hier können sie die Hohlvenen verlegen und schwere Stauungen verursachen (*Giegler*[20]) oder sie machen klinisch die Erscheinungen einer Myokarditis mit mehr oder minder ausgesprochener Herzinsuffizienz (*Müller*[63]), manchmal erst ganz zuletzt. In den meisten Fällen finden sich bei der Sektion mehr oder weniger umschriebene knollige Tumoren. In anderen Fällen ist die Herzmuskulatur so stark von Geschwulstmassen durchwachsen, daß es wundernehmen muß, wie sie noch hat funktionieren können (*Kohlenberger*[43]). Merkwürdigerweise machen diese Herzsarkome, obwohl sie am Ufer des Blutstroms gelegen sind, wenige oder gar keine Metastasen.

Sekundäre Herzgeschwülste kommen bekanntlich recht häufig vor. *Bardenheuer*[2] sah unter 1275 Fällen bösartiger Geschwülste 30mal Herzmetastasen. Krebse, Sarkome, hypernephroide Tumoren, Melanome und Chorionepitheliome sind daran beteiligt; insbesondere fehlen bei allgemeiner Melanosarkomatose die Herzmetastasen fast niemals. Am häufigsten werden sie durch die Coronararterien eingeschleppt und sitzen in der Muskulatur, nur ganz ausnahmsweise auf den Klappen. Andere entwickeln sich am Endokard und wachsen nach Art der Thromben — vielfach auch mit Thrombusmassen gemischt — in die Herzhöhlen hinein. Die hypernephroiden Tumoren wachsen mit Vorliebe durch die Vena renalis und cava inferior bis in den rechten Vorhof. Bösartige Tumoren des Mediastinums können unmittelbar auf die Herzbasis übergreifen. Alle diese Metastasen können klinisch Zeichen von Herzschwäche machen; sie treten aber meist hinter den Erscheinungen des Primärtumors zurück oder gehen überhaupt in dem Bilde der schweren allgemeinen Geschwulsterkrankung unter. Man findet gelegentlich bei der Sektion hühnereigroße und noch größere Geschwulstknoten im Herzen, deren Vorhandensein kein klinisches Zeichen hatte ahnen lassen. Nur bei Sitz der Metastasen im Atrioventrikularbündel kann Herzblock entstehen, in manchen Fällen schon monatelang vor dem Tode.

## II. Herztod infolge von Ursachen, die außerhalb des Herzens liegen.

### Tod durch Perikarditis und ihre Folgen.

Die so häufige akute, rheumatische, seröse und serofibrinöse Perikarditis führt für sich allein nicht zum Tode. Nur in Verbindung mit Endo- und Myokarditis kann ihr eine Rolle am tödlichen Ausgang eines Gelenkrheumatismus zuerkannt werden. Die chronische seröse Perikarditis ist schon ernsterer Natur. Sie entsteht in der Weise, daß durch produktive Entzündung die aus dem

Herzbeutel abführenden Lymphbahnen verschlossen werden, während der entzündliche Reiz noch andauert. Alsdann kann das seröse Exsudat unter allmählicher Dehnung des verdickten Herzbeutels bis auf mehrere Liter anwachsen. Damit wird die Tätigkeit des Herzens, vor allem der venöse Einfluß, ganz beträchtlich erschwert. Da aber das Leiden durch Punktion leicht günstig zu beeinflussen ist, so mag hier eine kurze Erwähnung genügen. Für die Punktion ist wichtig zu wissen, daß der Herzbeutel sich weit stärker nach links als nach rechts ausdehnt, wobei die linke Zwerchfellhälfte nach abwärts gedrängt werden kann, und daß das Herz nicht etwa vom Erguß überlagert wird, sondern auf dem Exsudate schwimmt. Viel bedenklicher als die serösen und serofibrinösen sind die eitrigen, die jauchigen und die tuberkulösen Perikarditiden.

Die eitrige (seröseitrige, fibrinöseitrige, serofibrinöseitrige) Perikarditis kann, wie oben S. 352 dargelegt, auf traumatischem Wege entstehen. Für gewöhnlich wird sie jedoch aus der unmittelbaren Nachbarschaft fortgeleitet. Wenn sie aus einem Herzmuskelabsceß hervorgeht (vgl. S. 342), so ist sie lediglich Teilerscheinung einer pyämischen Allgemeinerkrankung und hat keine selbständige Bedeutung. Wichtiger ist ihre Fortleitung von einer eitrigen (fibrinöseitrigen) Pleuritis oder Mediastinitis, von vereiterten Lungenhilusdrüsen oder Bifurkationsdrüsen, von einem subphrenischen Absceß, von einer Osteomyelitis des Brustbeins oder der Wirbelsäule. Die häufigsten Erreger sind Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken; seltener sind Gonokokken, *Friedländer*-Bacillen, Paratyphusbacillen und Pyocyaneus. Das Exsudat ist gelbgrünlich, graugrünlich, dünn- oder dickflüssig oder flockig, je nach der Menge der Flüssigkeit und des Fibrins; gelbgrüne oder graugrüne, schmierige oder fetzige Auflagerungen bedecken die Perikardblätter. Die Menge des Exsudats kann zwischen einigen Eßlöffeln und zwei Litern schwanken (Pyoperikard). Die Gefahr der eitrigen Perikarditis besteht nicht sowohl in dem Druck des angesammelten Exsudats auf das Herz, als vielmehr in der Einwirkung der Bakterientoxine auf die oberflächlichen Myokardschichten und die oberflächlich verlaufenden Herznerven (*Thorel*[86], Lit.). Das Herz taucht gewissermaßen in eine Giftlösung ein und kann dieser kombinierten chemischen und mechanischen Einwirkung erliegen. Zwar heilen viele Fälle von eitriger Perikarditis aus; aber auch die Narbenzustände nach Ausheilung können unter Umständen schwere Schädigungen für das Herz mit sich bringen. Je länger die eitrige Perikarditis dauert, desto ausgiebiger wird das umgebende mediastinale Bindegewebe durch kollaterale Entzündung mitbeteiligt. Es entsteht erst ein Ödem, dann zellige Infiltration, und im Ausheilungsstadium folgt Neubildung von schrumpfendem Bindegewebe. Dadurch wird der Herzbeutel verdickt und an die vordere Brustwand angelötet. Nach innen zu wächst in den Eiter ein zellreiches Granulationsgewebe hinein, das ebenfalls zu einer schwartigen Masse vernarbt. Wird nicht aller Eiter auf diese Weise resorbiert, so kann er streckenweise zwischen den verdickten Herzbeutelblättern als nekrotische Masse liegen bleiben und schließlich verkalken. Auf diese Weise entsteht das anatomische Bild des Panzerherzens (*Kirch*[88], Lit.). Schwächere Grade von Panzerherz brauchen keine nennenswerten klinischen Erscheinungen zu machen, insbesondere wenn zwischen der derben Hülle und

der Herzoberfläche noch genügend lockeres Bindegewebe eingeschaltet ist. Bei schweren Graden ist das ganze Herz mehr oder minder von schwartigen und kalkigen, manchmal noch mit der vorderen Brustwand verwachsenen Massen umklammert. Dadurch wird die Herzbewegung stark behindert; überwiegt die Verwachsung mit der Brustwand, so wird die Systole erschwert, überwiegt die Umklammerung, so wird eine ausgiebige Diastole unmöglich gemacht (*Volhard*[88]). Das kann sich namentlich am rechten Vorhof äußern, so daß es zu bedrohlichen venösen Stauungserscheinungen mit Höhlenhydrops kommen kann. Auch das Bild der „Pseudolebercirrhose", bei dem ein hochgradiger Ascites ohne wesentliche allgemeine Stauungserscheinungen im Vordergrunde steht, kann so erzeugt werden; der Entstehungsmechanismus ist nicht ganz klar.

Die jauchige Perikarditis kann ebenfalls traumatisch zu stande kommen. In anderen Fällen verdankt sie ihre Entstehung dem Einbruch eines zerfallenden Oesophagus- oder Magenkrebses oder eines Magengeschwürs in den Herzbeutel, seltener dem Einspießen einer im Oesophagus steckengebliebenen Gräte oder eines Knochenstücks. Neben wenig schmierigen graugrünlichen, bräunlichen oder schwärzlichen stinkenden Massen findet sich oft Gas im Herzbeutel (Pyopneumoperikard). Das Leiden besiegelt rasch das tödliche Ende. Ein Pneumoperikard ohne jauchige oder andersartige Entzündung ist selten. In jedem Falle ist das Eindringen von Gas in den Herzbeutel für das Herz gefährlich.

Die tuberkulöse Perikarditis entsteht durch Übergreifen von einer tuberkulös erkrankten Lunge oder Bifurkationsdrüse, seltener von der Wirbelsäule oder vom Brustbein her. Ihre Häufigkeit ist größer, als der Kliniker im allgemeinen annimmt, besonders im vorgerückten Alter. Sie ist im Anfang von einer gewöhnlichen serofibrinösen (rheumatischen) Perikarditis mit bloßem Auge nicht zu unterscheiden. Wie bei jeder anderen fibrinösen Perikarditis wird auch hier das Fibrin durch ein von den Perikardblättern einsprossendes Granulationsgewebe organisiert; nur ist es hier ein tuberkulöses Granulationsgewebe mit Knötchen und Riesenzellen. Für das bloße Auge werden mit der weiteren Entwicklung die Knötchen immer deutlicher und zahlreicher sichtbar. Die Menge des Fibrins und der Flüssigkeit kann sehr verschiedene Grade erreichen. Die Fibrinmassen ergeben nicht selten das klassische Bild des Cor villosum. Die Flüssigkeit ist oft nur gering, kann aber bis zu 2 *l* betragen. In einer großen Zahl von Fällen ist das Exsudat durch Blutbeimischung rötlich, braunrötlich oder dunkelrot gefärbt. Das Blut stammt aus zahlreichen dünnwandigen und brüchigen Capillaren, die sich in dem organisierenden Granulationsgewebe zwischen den Tuberkeln entwickeln. Ergibt die Punktion eines Herzbeutels eine hämorrhagische Flüssigkeit, so kann man mit $^3/_4$ Wahrscheinlichkeit eine tuberkulöse Perikarditis annehmen. Läßt sich eine Verletzung ausschließen, so kommen differentialdiagnostisch noch Skorbut, Urämie, Pocken und vor allem auf den Herzbeutel übergreifende Tumoren in Betracht. Für die Wirkung der tuberkulösen Perikarditis gilt das gleiche wie für die der eitrigen; sie bedeutet zugleich eine toxische und mechanische Schädigung des Herzmuskels. Daher bildet sie oft den tödlichen Schluß einer tuberkulösen Erkrankung der Brustorgane. Bei alten Leuten ist sie vielfach die einzige frische tuberkulöse Erkrankung im Körper und

dann alleinige Todesursache. Auch wenn die vorstehend beschriebene Form der tuberkulösen Perikarditis abheilt, was nicht allzu häufig geschieht, kann sie unter Umständen für das Herz verhängnisvolle Zustände erzeugen. Das in die Fibrinmassen einwachsende tuberkulöse Granulationsgewebe kann teils zu derben, hyalinen Massen vernarben, teils verkäsen und verkalken. Dann kann also das Herz — ähnlich wie nach chronischer eitriger Perikarditis — von dicken, schwieligen, käse- und kalkhaltigen Schwarten ummauert sein. Über die Wirkungen dieses „Panzerherzens" vgl. S. 355.

Eine andere Form der tuberkulösen Perikarditis ist die käsige. Sie tritt bei Personen auf, deren specifische Widerstandskraft gegenüber dem Tuberkelbacillus noch nicht ausgebildet oder wieder verlorengegangen ist, also besonders bei Kindern in der Primärperiode der tuberkulösen Infektion. Beide Blätter des Perikards sind von flachhöckerigen, knolligen oder zottigen käsigen Massen bedeckt. Zwischen ihnen ist nur wenig Flüssigkeit; manchmal fehlt auch diese, und das Herz ist dann in eine vom Herzbeutel umschlossene, etwa $^1/_2$—1 *cm* dicke Käseschicht eingepackt. Histologisch besteht der Käse teils aus nekrotischem, tuberkulösem Granulationsgewebe, teils aus gequollenem, noch nicht durchwachsenem Fibrin. Diese Form ist in der Regel Teilerscheinung einer allgemeinen, schweren, käsigen, zum Tode führenden Organtuberkulose.

### Tod durch Herztamponade.

Unter Herztamponade versteht man die plötzliche pralle Anfüllung des Herzbeutels mit einströmendem Blut, so daß das Herz allseitig von Blutmassen fest eingepackt ist. Das Blut kann stammen aus einer spontanen oder traumatischen Herzruptur, aus einer durchbohrenden Verletzung des Herzens, der großen Gefäße oder der Kranzgefäße, endlich aus einem in den Herzbeutel durchgebrochenen Aneurysma der Aorta oder einer Coronararterie. Die Schädigung, die das Herz durch die Tamponade erfährt, besteht nicht sowohl in einer Behinderung der Herzbewegung als vielmehr in einer Kompression der dünnwandigen großen Venenstämme. Das Herz erhält durch sie kein oder fast kein Blut mehr; es kann daher auch kein Blut mehr auswerfen, wird auch selbst nicht mehr ernährt und steht alsbald still. Hierzu genügt in der Regel eine Anfüllung des Herzbeutels mit 300—400 $cm^3$; war im Herzbeutel schon ein entzündlicher Erguß vorhanden, so hat schon eine geringere Blutmenge sofortige tödliche Wirkung. Daß die perikarditischen Exsudate viel größer werden können, ohne zu töten, hat darin seinen Grund, daß sie nicht plötzlich, sondern allmählich entstehen; der Herzbeutel hat dann Zeit, sich durch Dehnung den veränderten Verhältnissen anzupassen.

### Herztod durch Behinderung des kleinen Kreislaufs.

Jeder raumbeengende Prozeß in der Brusthöhle behindert die Durchblutung der Lungen und stellt erhöhte Anforderungen an das rechte Herz. Nun vermag bekanntlich das gesunde Herz mühelos und fast augenblicklich seine Leistung auf das Vierfache zu steigern. Wenn aber die plötzlich eintretende Mehrbelastung rasch über dieses Maß hinausgeht, so muß das Herz versagen. Diese Be-

dingungen sind gegeben in manchen Fällen von Pneumothorax und von pleuritischen Ergüssen. Insbesondere wird der Ventil- oder Spannungspneumothorax dem Herzen gefährlich. Er entsteht bekanntlich in der Weise, daß sich von einem Bronchus in die Pleurahöhle eine Perforation mit Ventilverschluß bildet. Alsdann gelangt bei jeder Inspiration Luft in die Pleurahöhle hinein, sie kann aber bei der Exspiration nicht wieder hinaus. So sammelt sich im Laufe weniger Stunden eine beträchtliche Menge Luft im Pleuraraum an. Die Lunge wird gänzlich gegen den Hilus zu komprimiert, soweit sie nicht durch Verwachsungen an der Brustwand festgehalten wird; das Zwerchfell wird nach abwärts gedrängt, das Mediastinum mitsamt dem Herzen türflügelartig nach der gesunden Seite hin verschoben. Ein ganz gleichartiges Bild hat Verfasser wiederholt bei rasch sich entwickelnden serösen, tuberkulösen Pleuritiden gesehen. Die Ausschaltung einer Lunge, die Behinderung der Atmung der anderen Lunge und die Verlagerung von Herz und Mediastinum bereiten dem Herzen in kurzer Zeit gewaltige Widerstände. Katastrophal werden der Spannungspneumothorax und die erwähnte Art des pleuritischen Ergusses, wenn sie sich auf der rechten Seite entwickeln. Die rechte Zwerchfellhälfte kann wegen der großen und gut befestigten Leber nicht so rasch nach unten ausweichen wie die linke. Der ganze Druck konzentriert sich daher auf das Mediastinum. Das Herz, das sich ohnehin viel leichter nach links als nach rechts verschieben läßt, wird nun kräftig nach links gedrängt, wodurch die Hohlvenen abgedrosselt werden; das Herz erhält daher nicht genügend Blut und muß alsbald versagen. Gar mancher Patient mit beginnendem rechtsseitigem Spannungspneumothorax oder mit akuter rechtsseitiger tuberkulöser Pleuritis, dem es abends noch leidlich ging, ist am anderen Morgen tot im Bett gefunden worden.

Übersteigt die an die Herztätigkeit plötzlich gestellte Mehranforderung nicht das physiologische Maß, so kann sie trotzdem für das Herz gefährlich werden, wenn sie längere Zeit anhält. Jeder, der einmal einen Dauerlauf gemacht hat, weiß aus Erfahrung, daß das Herz seine Höchstleistung nicht unbegrenzt fortsetzen kann. In ähnlicher Lage befindet sich das Herz bei chronischer Pneumonie. Eine akute Pneumonie schafft durch Kompression der Lungencapillaren in den hepatisierten Bezirken einen Widerstand für den Kreislauf und stellt damit erhöhte Ansprüche an das rechte Herz. Daß ein krankes Herz — etwa mit einem Klappenfehler — diesen Ansprüchen oft nicht gewachsen ist, wurde oben S. 350 schon gesagt. Ein gesundes Herz vermag dagegen die erhöhte Arbeit meist eine Reihe von Tagen zu leisten, ungeachtet der toxischen Schädigung, die ihm obendrein noch durch die bakterielle Infektion erwächst. Geht aber die Pneumonie nicht in Lösung, verfällt vielmehr ein ganzer Lappen der Karnifikation, so wird das Herz dauernd erhöht belastet. Da die Belastung plötzlich eingesetzt hat, das Herz also keine Zeit hatte, zu hypertrophieren, so muß es über kurz oder lang versagen.

Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn die Hindernisse im kleinen Kreislauf sich allmählich ausbilden. Das Herz hat dann Gelegenheit, sich durch Hypertrophie des rechten Ventrikels den veränderten Verhältnissen anzupassen. Hierher gehören umfangreiche tuberkulöse Zerstörungen und Indurationen der Lungen, hochgradige Pneumokoniosen, ausgedehnte und feste Pleuraverwach-

sungen, schwere Kyphoskoliosen, ausgedehnte Bronchiektasien, chronische Bronchitis mit Emphysem. Bei diesen Krankheiten handelt es sich um eine Verkleinerung der Lungenstrombahn oder um eine Behinderung der Lungenbewegung oder um beides. Oft ist die Kompensation der Störung durch Hypertrophie des rechten Ventrikels eine so gute, daß die Kranken auch größere Belastungen vertragen, vorausgesetzt, daß das Herz sonst gesund ist. So z. B. können Frauen mit Kyphoskoliose sehr wohl eine Schwangerschaft überstehen, obwohl bei Kyphoskoliose die Verhältnisse im Thorax für das Herz besonders ungünstig sind. Nicht nur ist die Beweglichkeit der Lungen beschränkt, sondern auch die des Herzens leidet durch die fast horizontale Stellung seiner Hauptachse über dem wenig beweglichen Diaphragma (*Steinert*[77]). In der Schwangerschaft wird die Arbeit des Herzens durch die Hochdrängung des Zwerchfells und den stark erhöhten Stoffwechsel noch weiter vermehrt. Trotzdem sah *Klein*[41] bei kyphoskoliotischen Frauen nur dann tödlichen Ausgang der Schwangerschaft, wenn schon vorher eine Schädigung des Herzmuskels bestanden hatte. Bei denjenigen der obgenannten Krankheiten, die die Neigung haben, sich ständig zu verschlimmern, kann freilich der Zeitpunkt eintreten, wo auch das sonst gesunde Herz nicht weiter im stande ist, sich anzupassen. Sieht man von der Phthise ab, bei der sehr viele verschiedene Faktoren mitwirken, so kommen hier vor allem schwere Fälle von chronischem Lungenemphysem und von Pneumokoniosen in Frage, die manchmal unter dem Bilde der kardialen Insuffizienz zu grunde gehen.

### Herztod durch Hindernisse im großen Kreislauf.

Hier seien zunächst kurz die seltenen Fälle von angeborener Stenose des Isthmus aortae erwähnt. Durch eine dem Grade der Stenose entsprechende Hypertrophie des linken Ventrikels und durch die Eröffnung arterieller Kollateralbahnen (über die Mammaria interna, Transversa scapulae, Cervicalis profunda u. s. w.) wird dies Hindernis in der Regel glatt überwunden. Wenn jedoch ein solches Herz (etwa an Myokarditis) erkrankt, so kann Dekompensation mit allen ihren Folgen eintreten. Ferner kann eine Ruptur des vor der Stenose gelegenen, unter hohem Druck stehenden Stückes der Aorta zum Tode führen.

Im allgemeinen bestehen die Widerstände im großen Kreislauf in Erhöhung des arteriellen Blutdrucks. Eine solche kann vorübergehend oder dauernd sein. Vorübergehende Blutdrucksteigerungen können aus den allerverschiedensten Anlässen eintreten, so z. B. durch körperliche Anstrengungen, seelische Erregungen, Alkoholgenuß. Derlei Blutdruckerhöhungen werden von einem gesunden Herzen spielend bewältigt, auch wenn mehrere dieser Momente zusammentreffen. Dagegen kann ein krankes, etwa durch Myokarditis geschädigtes Herz durch Überanstrengung eine bleibende Überdehnung erleiden, die eine mehr oder minder schwere Insuffizienz nach sich zieht. Auch plötzliche Todesfälle infolge Überanstrengung kranker Herzen sind wiederholt beschrieben (*Thorel*[84–86], Lit.).

Anfallsweise auftretende Blutdruckerhöhungen sind in neuerer Zeit mehrfach untersucht, aber weit entfernt, hinlänglich erforscht zu sein. Daß sie unter den Zeichen der Angina pectoris gelegentlich zum Tode führen können, wurde oben S. 334 schon gesagt.

Größere praktische Wichtigkeit haben die dauernden Blutdrucksteigerungen. Wir kennen sie vor allem als regelmäßige Folgen gewisser Nierenleiden (akute und chronische Glomerulonephritis, primäre Schrumpfniere). Ob eine Atherosklerose der großen Gefäße für sich allein dauernd erhöhten Blutdruck machen kann, ist zum mindesten fraglich. Atherosklerotiker mit Blutdrucksteigerung leiden gewöhnlich gleichzeitig an größeren oder geringeren Graden von Nierenschrumpfung. Es gibt ferner Fälle, in denen eine anatomische Ursache für die chronische Blutdrucksteigerung nicht vorhanden ist, die sog. „Blutdruckkrankheit" oder essentielle Hypertonie. Sie beruht vermutlich auf einer innersekretorischen Störung. Verfasser hat sie bei seiner früheren Tätigkeit in Deutschland und in der Schweiz auf dem Seziertisch nur selten gesehen; im Kropflande Steiermark gehört sie zu den alltäglichen Vorkommnissen. *Kylin*[51] denkt an eine vegetative Neurose. Da in allen diesen Fällen die Steigerung des Blutdrucks — wenigstens zu Anfang — verhältnismäßig langsam erfolgt, so hat der Herzmuskel Zeit, sich den veränderten Verhältnissen anzupassen. Der linke Ventrikel erfährt eine Hypertrophie, die namentlich bei der primären Schrumpfniere ganz gewaltige Grade erreichen kann; der rechte Ventrikel und die Vorhöfe beteiligen sich später in geringerem Maße. Schließlich enden jedoch die primären und die sekundären Schrumpfnieren und die hochgradigen essentiellen Hypertonien alle tödlich. Bei den Schrumpfnieren liegt die Todesursache in den meisten Fällen außerhalb des Herzens (Urämie, Apoplexie), nur in einer Minderzahl kommt es zum Versagen des Herzens. Bei den essentiellen Hypertonien dagegen ist nach des Verfassers Erfahrungen der Tod an Herzinsuffizienz häufiger; die Fälle kommen oft mit der Diagnose „Myodegeneratio cordis" oder „Mitralinsuffizienz" zur Sektion. Man hat sich lange darüber gestritten, wodurch die Dekompensation der hypertrophischen Herzen verursacht wird, und hat die Ursache zunächst in anatomischen Veränderungen des Herzens selber suchen wollen. Das trifft wohl für einen Teil der Herzen mit Klappenfehlern zu, die, wie oben S. 350 dargelegt, an Myokarditis leiden, nicht aber für die hypertrophischen Herzen bei arteriellem Hochdruck. Die geringe diffuse Bindegewebsvermehrung, die man in solchen Herzen gefunden hat, ist in allen hypertrophischen Herzen vorhanden und ist nicht etwa als myokarditische Veränderung anzusehen. Auch der mäßige Grad von Verfettung, den die Muskulatur insuffizient gewordener hypertrophischer Herzen sehr oft aufweist, ist nicht die Ursache, sondern die Folge der Insuffizienz, und stellt sich ein, wenn der Herzmuskel selbst längere Zeit ungenügend durchblutet worden ist. Die Insuffizienz ist vielmehr in der Regel verursacht durch das Fortschreiten des Grundleidens. Die Hypertrophie der Muskulatur kann mit dem Tempo des Blutdruckanstiegs nicht mehr Schritt halten. Es kommt zur Dilatation und schließlich zur Insuffizienz und zu mehr oder minder raschem Versagen des Herzens. Daß auch eine komplizierende Krankheit, insbesondere eine Pneumonie oder eine andere akute Infektionskrankheit, die Dekompensation herbeiführen kann, wurde oben bei der Besprechung der Klappenfehler schon gesagt.

Es seien noch einige Worte über das sog. „Münchner Bierherz" und das „Tübinger Weinherz" (*Kaufmann*[31], Lit.) angefügt, die ganz gewaltige Ausmaße haben können (Cor bovinum). Bei ihnen besteht außer einer Hypertrophie eine mehr oder minder stark entwickelte Dilatation, ohne daß ein Klappenfehler

vorhanden ist. Die von den Kranken gewohnheitsmäßig genossenen großen Bier- und Weinmengen (in München bis zu 20 Liter Bier täglich) können nicht die alleinige oder wesentliche Ursache sein. Jedenfalls nicht die Flüssigkeit. Denn *Bruns*[6] berichtet über einen Patienten mit Diabetes insipidus, der jahrelang täglich 10—15 Liter Fruchtsaft (ohne Alkohol) zu sich nahm, dabei wenig aß und arbeitete und keine Herzhypertrophie bekam. Auch der Alkohol ist es nicht, denn die Schnapstrinker, die viel größere Alkoholmengen zu sich nehmen als die Bier- und Weintrinker, bekommen keine solche riesigen Herzen. Es muß vielmehr an die Tatsache angeknüpft werden, daß nur bestimmte Gewerbe die übergroßen Herzen aufweisen, nämlich die Münchner Bräuknechte und die Tübinger Weinbauern. Beide haben schwere körperliche Arbeit zu leisten. In neuerer Zeit hat die Sportmedizin Gelegenheit gegeben, den Einfluß großer körperlicher Anstrengungen auf das Herz zu studieren (*Kirch,* Lit.). Dabei hat sich herausgestellt, daß nicht alle Sportsleute Herzvergrößerungen haben. Bei Sportarten, die lediglich Dauerleistungen verlangen, steht die Masse des Herzens im gleichen Verhältnis zur Skeletmuskulatur wie in der Norm. Nur diejenigen Sportsleute, bei denen es auf kurzdauernde Höchstleistungen ankommt, zeigen eine Herzvergrößerung. Bei dem sog. „Sportherzen" handelt es sich also um eine besonders häufig und langdauernd auftretende und daher allmählich in Hypertrophie übergehende tonogene Dilatation der linken Herzkammer (*Kirch*[37]). Die Bräuknechte und Weinbauern müssen die schweren Fässer heben, sie haben also oft wiederholte, starke körperliche Anstrengungen auszuhalten. Bei ihnen sind somit die Entstehungsbedingungen einer tonogenen Herzdilatation mit Hypertrophie gegeben. Dazu kommt, daß die meisten dieser Leute an geringeren oder höheren Graden von Schrumpfniere leiden. Unter diesen Umständen dürften die großen Bier- und Weinmengen auch einen gewissen Einfluß haben. Es sind also verschiedene Faktoren, die bei der Entstehung der Bier- und Weinherzen zusammenwirken. Daß diese Herzen minderwertig sind und daß sie — zumal bei den genannten Gewerben — leicht der Dekompensation verfallen, kann nicht wundernehmen.

### Herztod aus anderen Ursachen.

Hier mögen einige Veränderungen besprochen werden, die im Rahmen der vorausgegangenen Kapitel nicht Platz finden konnten.

Bei Kropfkranken findet sich etwa in der Hälfte der Fälle ein vergrößertes Herz (*Blauel, Müller* und *Schlayer*[9], Lit., *Meyer* u. *Sulger*[59]). Bekanntlich sind bei der Struma zwei Arten schädlicher Wirkung zu unterscheiden, die mechanische und die toxische. Mechanisch kann die Struma die Atmung behindern und belastet damit das rechte Herz; die toxische Wirkung sollte vor allem die linke Herzhälfte treffen. Anatomisch kommt das nicht ganz genau so zum Ausdruck, vor allem weil ein und derselbe Kropf häufig zugleich mechanisch und toxisch wirkt. Im allgemeinen überwiegt die Vergrößerung des rechten Herzens. Nur in solchen Fällen, in denen die mechanische gegen die toxische Wirkung erheblich zurücktrat, sahen *Blauel, Müller* und *Schlayer*[9] eine vorwiegende oder isolierte Beteiligung des linken Herzens. Anatomisch sind also die Herzveränderungen bei Kropfkranken nicht bedeutend und führen für sich allein

wohl niemals zum Tode. Die Bedeutung des sog. „Kropfherzens" liegt vielmehr darin, daß es sehr labil und wenig widerstandsfähig ist. Andere Herzkrankheiten finden bei ihm einen günstigen Boden, wie auch umgekehrt Herzen, die durch einen Klappenfehler oder durch ein Nierenleiden geschädigt sind, besonders leicht auf die Einwirkung einer Struma ansprechen. Ganz besonders empfindlich sind die Kropfherzen — vor allem bei überwiegend toxischer Struma — gegenüber zu starker Jodzufuhr. Schwere Herzstörungen können die Folge sein. Verfasser sah auf dem Seziertische einen Fall von plötzlichem Herztod bei einer Kropfkranken, der nur durch die zu reichliche Jodanwendung zu erklären war.

Endlich sei der plötzlichen Todesfälle bei rachitischen Kindern gedacht, die bei der Sektion neben der Rachitis als einzigen auffälligen Befund eine starke Dilatation des Herzens, vor allem des linken, aufweisen (*Reuter*[70], *Meixner*[58]). Der pathologische Anatom kennt diese Fälle nicht, wohl aber der Gerichtsarzt. Sie ereignen sich nicht bei rachitischen Kindern, die im Krankenhaus sterben; es handelt sich vielmehr um Kinder, die zu Hause beim Spielen oder auf der Straße plötzlich tot zusammenbrechen. Die Ursache ist ganz unklar. Es handelt sich meist um gut genährte Kinder; die histologische Untersuchung des Herzens ergibt keine pathologischen Veränderungen. *Reuter*[70] gibt der Vermutung Ausdruck, daß der bei Rachitikern vorhandene Kalkmangel zu einem Überschuß von Kali in den Gewebssäften führt, der für das Herz ungünstig ist. *Meixner*[58] weist auf die Verdickung des Endokards und der Muskulatur samt Interstitium hin, was dafür spricht, daß keine plötzliche Dilatation, sondern eine schon länger bestehende mit mäßiger Hypertrophie vorliegt.

Über den plötzlichen Herztod der Lymphatiker s. S. 343.

**Literatur:** [1] *Aschoff*, M. med. Woch. **1927**, II, 2117. — [2] *Bardenheuer*, Zbl. f. Path. XXXIV, 337. — [3] *Bischoff*, Schweiz. med. Woch. **1927**, 218. — [4] *Bleckwenn*, Zwei seltene Herzverletzungen. Diss. Göttingen **1908**. — [5] *Brugsch*, Lehrbuch der Herz- und Gefäßerkrankungen. Berlin **1929**. — [6] *Bruns*, M. med. Woch. **1909**, I, 1003. — [7] *Bruns*, M. med. Woch. **1927**, II, 2118. — [8] *Behrens* u. *Lampe*, Zt. f. exp. Med. LXI, 651. — [9] *Blauel*, *Müller* u. *Schlayer*, B. z. kl. Chir. LXII, 119 (Literatur). — [10] *Ceelen*, D. med. Woch. **1929**, I, 569. — [11] *Danielopulo*, Zt. f. kl. Med. CVII, 397. — [12] *Dietrich*, Zt. f. exp. Med. L, 85. — [13] *Dietrich*, M. med. Woch. **1928**, II, 1875. — [14] *Edens*, Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin **1929**. — [15] *Eppinger*, Wr. med. Woch. **1927**, 7. — [16] *Eppinger*, *Laszló* u. *Schürmeyer*, Kl. Woch. **1928**, II, 2231. — [17] *Fahr*, Kl. Woch. **1929**, I, 693. — [17a] *Fahr*, D. med. Woch. **1928**, II, 1550. — [18] *Ganter*, Die Kranzarterien. Bethes Handbuch der Physiologie VII, I, 387. — [19] *Geringer*, Beitr. z. ger. Med. III, 1. — [20] *Giegler*, D. med. Woch. **1926**, II, 1554. — [21] *Goljajew*, Frkf. Zt. f. Path. XXXV, 409 (Literatur). — [22] *Gruber*, Zbl. f. Herzkrankh. XVII, 319. — [23] *Gruber* u. *Lanz*, A. f. Psych. LXI/1. — [24] *Hering*, D. med. Woch. **1921**, I, 173. — [25] *Herzog*, Zbl. f. Path. XXIX, 97. — [26] *Hesse*, Virchows A. CCLII, 275. — [27] *Hirsch*, zit. nach *Thorel*[85]. — [28] *Huebschmann*, M. med. Woch. **1917**, 73. — [29] *Jaffé*, Med. Kl. **1918**, 540. — [30] *Jansen*, Virchows A. CCLXIV, 730. — [31] *Kaufmann E.*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 7. u. 8. Aufl. Berlin u. Leipzig **1922**. — [32] *Kaufmann R.*, Med. Kl. **1927**, II, 1857. — [33] *Kirch*, Verh. D. path. Ges. **1926**, 391. — [34] *Kirch*, Zbl. f. Path. XXXV, 305. — [35] *Kirch*, Beitr. z. path. Anat. LXXIII, 35. — [36] *Kirch*, M. med. Woch. **1927**, I, 90. — [37] *Kirch*, Zur Kreislaufforschung. XX, 132. — [38] *Kirch*, Erg. d. Path. XXII, I, 1. — [39] *Kirch*, Über Entstehung und Folgen der Coronarsklerose und ihre Beziehungen zur Angina pectoris. II. ärztlicher Fortbildungskurs in Bad Kissingen, September **1928**. — [40] *Kirch*, Verh. d. D. Ges. f. inn. Med. **1929**. — [41] *Klein*, Arch. f. Gyn. CXXX, 653. — [42] *Koch*, Berl. kl. Woch. **1904**, 752. — [43] *Kohlenberger*, Ein Fall von primärem Spindelzellsarkom des Herzens. Diss. Bonn **1922**. — [44] *Kratzeisen*, Zbl. f. Herzkrankh. XII, 185. —

[44a] *Kraus* u. *Brugsch*, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. IV. Berlin u. Wien **1925**. — [45] *Kretz*, Virchows A. CCLXVI, 647. — [46] *Krischner*, Virchows A. CCLXV, 545. — [47] *Külbs*, Kl. Woch. **1927**, I, 933. — [48] *Külbs*, Zt. f. kl. Med. XCIX. — [49] *Kutschera-Aichbergen*, Wr. kl. Woch. **1928**, 6. — [50] *Kutschera-Aichbergen*, Verh. d. D. Ges. f. inn. Med. **1928**, 415. — [51] *Kylin*, Die Hypertoniekrankheiten. Berlin **1926**. — [52] *Lauche*, Virchows A. CCXLI, 16. — [53] *Lauter* u. *Baumann*, Kl. W. **1928**, I, 741. — [54] *Lehmann*, Kl. Woch. **1926**, II, 1408. — [55] *Loewy* u. *Mayer*, Kl. Woch. **1926**, II, 1213. — [56] *Mandelstamm*, Virchows A. CCXLV, 43. — [57] *Maresch*, Wr. kl. Woch. **1928**, 80. — [58] *Meixner*, Wr. kl. Woch. **1928**, 1273. — [59] *Meyer* u. *Sulger*, Med. Kl. **1926**, 834. — [60] *Mönckeberg*, Bethes Handbuch der Physiologie. VII, I, 114. — [61] *Mönckeberg*, Erg. d. Path. XIV, I, 594. — [62] *Moritz*, M. med. Woch. **1900**, 681. — [63] *Müller*, Frkf. Zt. f. Path. XXX, VI, 606. — [64] *Neubürger*, Verh. d. D. path. Ges. f. inn. Med. **1928**, 487. — [65] *Nicolai* u. *Plesch*, D. med. Woch. **1909**, II, 2252. — [66] *Oberndorfer*, M. med. Woch. **1925**, II, 1495. — [67] *Orth*, Berl. kl. Woch. **1908**, 485. — [68] *Pal*, Wr. kl. Woch. **1929**, 1003. — [69] *Pauli*, Zt. f. Kreislaufforsch. XIX, 169. — [70] *Reuter*, Wr. kl. Woch. **1926**, 1086. — [71] *v. Romberg*, Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. 4. u. 5. Aufl. Stuttgart **1925**. — [72] *v. Romberg*, Kl. Woch. **1927**, II, 1977. — [73] *Sauerbruch*, Chirurgie der Brustorgane. II. Berlin **1925**. — [74] *Saxl*, Med. Kl. **1928**, 1380. — [75] *Schönbauer*, A. f. kl. Chir. CXXX, 621. — [76] *Spielmeyer*, Zt. f. Neur. CIX, 501. — [77] *Steinert*, D. A. f. kl. Med. CLIV, 257. — [78] *Sternberg*, zit. nach *Oberndorfer*. — [78a] *Stevenson* u. *Marshall*, Glasgow. med. J. **1928**, CX, 337. — [79] *Straub*, A. f. exp. Path. CLVIII, 31. — [80] *v. Tabora* u. *Tilp*, Straßb. med. Ztg. **1908**, V, 3; zit. nach *Mönckeberg*. — [81] *Taterka*, Kl. Woch. **1926**, 1832. — [82] *Tessereaux*, Zbl. f. Path. XLII, 344. — [83] *Thelia*, zit. nach *Külbs*. — [84] *Thorel*, Erg. d. Path. IX, II, 194. — [85] *Thorel*, Erg. d. Path. XIV, II, 133. — [86] *Thorel*, Erg. d. Path. XVII, II, 90. — [87] *Tschistowitsch*, Zbl. f. Path. XLII, 555. — [88] *Volhard* u. *Schmieden*, Kl. Woch. **1923**, 5. — [89] *Wassermann*, Wr. kl. Woch. **1928**, 1514. — [90] *Wearn*, J. of exp. Med. XLVII, 293; Ref. Zbl. f. Path. XLIII, 503. — [91] *Wegelin*, Schweiz. med. Woch. **1927**, 895. — [92] *Wegelin*, Schweiz. med. Woch. **1927**, 895. — [93] *Wenckebach*, Wr. med. Woch. **1924**, 13—15. — [94] *Wenckebach*, Kl. Woch. **1928**, II, 2417. — [95] *Wolf*, Kl. Woch. **1927**, II, 1696. — [96] *Zoller*, Virchows A. CCLXV, 430.

# Das Vitamin D und seine praktische Bedeutung.

Von Dr. med. **Ernst Homann,** Erlangen.

Mit 8 Abbildungen im Text.

Inhaltsübersicht.

Seite
1. Allgemeine Bemerkungen und Rückblick . . . . . 365
2. Das Verhalten des Stoffwechsels nach Verabreichung von D-Vitamin . . . . . 367
3. Tierexperimentelles . . . . . 368
4. Ultraviolettes Licht, Lebertran, bestrahltes Ergosterin, Milchbestrahlung, bestrahlte Hefe u. s. w. . . . . 371
5. Die im Handel befindlichen Präparate und Nachweis des D-Vitamins . . . . . 373
6. Verabreichungsform . . . . . 373
7. Die Dosierung . . . . . 374
8. Wertbestimmung der Präparate . . . . . 375
9. Speicherung und Ausscheidung des D-Vitamins . . . . . 375
10. Verträglichkeit . . . . . 375
11. Die D-Vitamin-Schäden . . . . . 376
12. Die experimentelle D-Vitamin-Vergiftung . . . . . 377
13. Das D-Vitamin in der Therapie und seine Leistungen . . . . . 387
*a)* Rachitis (Prophylaxe, Therapie) 387; *b)* Tetanie 388; *c)* Exsudative Diathese 389; *d)* Ekzem 389; *e)* Spätrachitis 389; *f)* Osteomalacie 390; *g)* Frakturen 390; *h)* Zahnerkrankungen 390; *i)* Ozaena 391; *k)* Anämien, Kachexien u. s. w. 391; *l)* Gravidität 391; *m)* Asthma bronchiale 392; *n)* Tuberkulose 392.
14. Kurze Zusammenfassung . . . . . 394
15. Literaturverzeichnis . . . . . 395

## 1. Allgemeine Bemerkungen und Rückblick.

Bei der heutigen Überfülle der Publikationen über das D-Vitamin-Problem einerseits, dem großen, an seinen therapeutischen Erschließungsmöglichkeiten interessierten Ärztekreis anderseits, erscheint eine, wenn auch kurz zusammengefaßte, referierende Darstellung über die seit den ersten Veröffentlichungen des Schöpfers *Windaus* (1927) erzielten Ergebnisse nicht unangebracht. Denn nicht nur in die Gebiete der Pädiatrie, sondern in alle der Medizin mit ihren therapeutischen Bestrebungen greift die Lehre vom D-Vitamin.

Auch *v. Bergmann* betont gerade in seiner jüngsten Veröffentlichung, „daß das Ergosterinproblem über die Rachitis und die der Rachitis verwandten Er-

krankungen weit hinausgewachsen ist und daß es nicht mehr allein unter dem Gesichtspunkte des Vitamins D als antirachitisches Prinzip gesehen werden darf".

Nach dem ersten Wellenberg eines mit größten Erwartungen umgebenen Mittels erfolgt ein Wellental. Die Wogen übermäßiger Begeisterung, nicht aber des lebhaften Interesses, sind etwas verflacht (*György*), ja sogar eine gewisse Entmutigung ist eingetreten (*Meyer-Nassau*). Es ist, wie bei jedem bedeutenden Mittel, eine nicht immer ganz tendenzfreie Kritik gefolgt und ähnlich, wie seinerzeit bei Entdeckung des Insulins, eine fast unübersehbare Literatur erstanden. Ein großer Teil der in allerletzter Zeit veröffentlichten, manchmal geradezu überflüssig erscheinenden Mitteilungen über die schädigenden Wirkungen des Mittels erschwert nur die Beurteilung des Problems, denn es wird bei vielen dieser Veröffentlichungen nicht berücksichtigt, daß j e d e Arznei, die eine wirkliche Heilung ausübt, in Überdosierung ein Gift ist (Digitalis, Atropin u. s. w.). Vielleicht aber haben auch die gehäuften experimentellen pathologisch-anatomischen Untersuchungen etwas dazu beigetragen, dieses „Wellental" zu vertiefen; eine gewisse Gefahr bedeutete es ferner, daß bisher die bestrahlten und im Handel befindlichen Ergosterinpräparate nicht überall unter bestimmte Standardisierung gestellt waren.

Im Hinblick auf die in Bd. XII dieser Ergebnisse erschienene Veröffentlichung von *Kürten,* in der die entwicklungsgeschichtliche Darstellung des D-Vitamin-Problems (unter anderem siehe Aktivierung des Provitamins, Isolierung des Vitamins D und der soeben erschienenen neuesten Abhandlung von *György,* „Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie"), wenn auch von anderen Gesichtspunkten aus, bereits ausführlich dargetan ist, seien an dieser Stelle nur noch kurz einige Daten herausgegriffen.

*Huldschinsky* entdeckte im Jahre 1919 die günstige Wirkung der Ultraviolettbestrahlung (durch die Quarzlampe) auf die kindliche Rachitis. In demselben Jahre beginnt auch durch *Mellanby* die eigentliche Vitaminforschung. 1924 berichten sowohl *Hess* wie auch *Steenbock,* daß durch Ultraviolettbestrahlung der Nahrung antirachitisch wirksame Stoffe erzielt würden (vgl. auch *György* — bestrahlte Milch — und *Stepp-György* [1927] — Avitaminosen und verwandte Krankheitserscheinungen u. a.). Klare therapeutische Erschließungsmöglichkeiten eröffneten sich aber erst nach der bekannten Entdeckung von *Windaus,* der in dem bestrahlten Ergosterin ein wirksames antirachitisches Agens fand, das die Ausheilung einer experimentell erzeugten Rattenrachitis ermöglichte (s. auch die Arbeiten seiner Mitarbeiter *Holtz, Pohl, Hückel,* ferner die zahlreichen Arbeiten von *Webster, Hess* sowie zahlreiche andere; *Knudson-Coolidge,* zit. unter anderen *György*).

Über die durch diese geniale Entdeckung sich für alle Störungen des Kalkstoffwechsels eröffnenden Perspektiven und ihren therapeutischen Wert bestehen heute wohl keine Zweifel mehr und doch muß den Worten *Schittenhelms,* „Die Tat, die das Werk krönen würde, fehlt noch heute. Wir wissen nichts von der chemischen Beschaffenheit des antirachitischen Vitamins", an dieser Stelle Erwähnung getan werden. In demselben Zusammenhang ist auch die These von *van Leersum* von der Schwierigkeit, das D-Vitamin gerade im biologischen Versuch nachzuweisen, anzufügen.

## 2. Das Verhalten des Stoffwechsels nach Verabreichung von D-Vitamin.

Nach Gaben von bestrahltem Ergosterin ändert sich der Stoffwechsel des betreffenden rachitischen Organismus, es kommt zur besseren Assimilation der Nahrungsmittel, vor allen Dingen aber wissen wir aus zahlreichen weiteren Untersuchungen, daß der Kalk- und Phosphorspiegel des Rachitikers und des Gesunden wesentlich verändert wird. (Über die Verhältnisse zwischen dem Kalk- und Phosphorstoffwechsel beim normalen und rachitischen Individuum s. unter anderem *H. Kürten*) (s. auch *György*, Kap. Chemische Diagnostik). Nach 5—6 Tagen erhöht sich (*Vollmer*) bei Verabreichung von D-Vitamin der Serumphosphatspiegel wenig, bis nach fortgesetzter Dosierung normale Werte erreicht werden (etwa 7 *mg*). Auch *Warkany* skizzierte günstige Beeinflussung der phosphatämischen Kurve des Rachitikers. Nach 2 Wochen bereits übertrifft diese Kurve im Serum den Normalwert. Wenn der rachitische Organismus auf Verabreichung von Phosphaten nicht mit einem Anstieg des organischen Phosphors reagiert (*Warkany*), so ändert sich dieser Zustand nach D-Vitamin-Verabreichung. (Vgl. *Beck*, der von einem Verschwinden der rachitischen Hypophosphatämie spricht, *Buschmann, Feer, Moll, Rohmer, Woringer* und *Andersen*, die nach 5 Tagen einen Anstieg verzeichnen, *Spielmann*, Anstieg nach 2 bis $2^1/_2$ Wochen, *Wiscott, Goldschmidt*; s. *Hess* und *Lewis*.) Literatur s. *Holtz, Ullrich*: Bestimmungen der Gesamtphosphormenge des Knochens und der Trockensubstanzverbindungen sowie Phosphorbindung des Skelettmuskels.

Fast parallel mit der Phosphorkurve im Blutserum verläuft diejenige des Calciums. *Moll* berichtet von einem Steigen des Blutkalkes von 5 *mg/%* auf 11·42 mg/%. (S. auch *Buschmann, Beumer und Falkenheim, Wiskott, Lasch, Kroetz, Karelitz, Hottinger, György* — höchster Serumkalkwert 17·8 *mg/%*.) *Hottinger* hält es für möglich, daß das bestrahlte Ergosterin zuerst seinen Einfluß auf den Allgemeinstoffwechsel und dann, nach dessen Rückkehr zur Norm, Heilungen am Knochen durch veränderte Calciumbilanzen ausübt. *Karelitz* sah diese Rückkehr des Phosphor- und Calciumgehaltes zur Norm in Zeiträumen von 14 bis 21 Tagen. Weitere interessante Untersuchungen von *Hottinger* ergaben beim normalen Brust- und Flaschenkinde schon innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einfuhr von D-Vitamin Calciumausscheidung im Urin. Die Calciumbilanz verringert sich und kann durch gleichzeitige Verluste im Stuhlgang und Harn sogar negativ werden. Weniger ausgesprochen findet sich dies bei der Phosphorbilanz. Die Urinanalysen sprechen nach *Hottinger* für eine kurz andauernde Verschiebung des Stoffwechsels nach der acidotischen Seite hin, die sich in den ersten Tagen nach dem Genuß von D-Vitamin einstellt. Die Calciumbilanz nimmt beim Rachitiker sofort stark zu und in den ersten Stunden schon wird weniger Kalk im Urin zu finden sein (*Hottinger*). (Über Steigerung des Calcium- und Phosphatgehaltes im Blute vitasterinvergifteter Tiere s. *Heubner*.) Durch intensivere Resorption vom Darm aus verbessert sich auch die Phosphorbilanz. Der rasche Anstieg des Phosphorsäuregehaltes im Blute ist als bestes Maß für die antirachitische Wirksamkeit zu betrachten (*Haffner*). Aber erst mit der definitiven Heilung verschwindet die rachitische Acidose (s. *Kroetz*, der von einer Senkung der Blut-

acidose berichtet). (Über Säure-Basen-Haushalt des gesunden und kranken Kindes s. unter anderem auch *Schiff* [in dieser Zeitschrift] und ferner die ausführliche Darstellung bei *György*.)

Ein starke Vermehrung des Serumcholesterins nach Gaben von D-Vitamin hatte *Lasch* zu verzeichnen. Nach Genuß bestrahlter Milch erhöht sich der Cholesteringehalt; hat er einen gewissen Wert erreicht, so kann er nicht mehr erhöht werden. Kinder mit nervösen Störungen (Idiotie) zeigen diesen Einfluß auf den Cholesteringehalt angeblich nicht (*Gorini*). Diese Erhöhung des Blutcholesterinspiegels durch Vigantol will *Hermann* durch Konbuchal verhindern können. Die Alkalireserve steigt an (vgl. *Handowsky*; s. daselbst auch Kohlenhydratgehalt u. s. w.). So konnte gezeigt werden, daß beim rachitischen Hunde Lebertran und Vigantol alkalotisch wirkten (*Liégeois*). Die acidotische Stoffwechsellage ändert sich beim rachitischen Individuum (*Freudenberg, György*). Beim gesunden Tiere sollen sich solche Veränderungen nicht hervorrufen lassen (*Liégeois*). Hier liegen die Verhältnisse etwas anders. Der Serumkalkspiegel wird sofort nicht in diesem Maßstabe ansteigen. Eine erhöhte Kalkausscheidung findet vornehmlich im Urin statt. Jedoch bewiesen *v. Brandt* u. *Holtz*, daß bei Überdosierung mit bestrahltem Ergosterin eine Vermehrung der Calciumionen sowie des sauerlöslichen Phosphors im Organismus stattfindet (s. auch bei *György* und anderen Autoren). Die Blutgerinnung ist nach Gaben von D-Vitamin beschleunigt. Blutende Wunden bei Ratten, die mit D-Vitamin behandelt waren, zeigten eine schnellere Gerinnung als solche bei unbehandelten Tieren (*Selye*). Wir selbst glaubten nach Gaben von Calcium und D-Vitamin bei Lungenkranken nach Hämoptoen ein schnelleres Sistieren der Blutungen beobachtet zu haben. Einen direkten Einfluß auf die Blutkörperchensenkung (vgl. später Tuberkulose) sahen wir nie.

## 3. Tierexperimentelles.

Als einer der ersten versuchte *Holtz* die therapeutische Anwendung des bestrahlten Ergosterins, u. zw. gab er Ratten Vitamin D (0·001—0·002 *mg*). Diese Tiere wiesen, wenn sie auf Rachitisdiät gesetzt worden waren, keine Rachitis auf (Prophylaxeversuche). Jedoch müssen wir gerade an dieser Stelle hervorheben, daß eine Rattenrachitis keine menschliche Rachitis ist, wenngleich das histologische Bild der experimentellen Rachitis fast in aller Treue dem der menschlichen Rachitis entspricht. (*M. B. Schmidt, Aschoff* u. a. zit. *György*, s. ferner *Schmorl* in diesen Ergebnissen.) Bei einer Rattenrachitis ist die Acidose aber nicht das Wichtige. — Luft- und Lichtmangel spielen bekanntlich bei der Säuglingsrachitis eine ganz bedeutende Rolle. — *Holtz* benutzte die *Mac-Collum*sche Diätkost Nr. 3143, die auch heute zur Erzeugung rachitischer Knochenveränderungen noch am häufigsten Anwendung zu finden scheint; vorwiegend durch Salzmangel werden sie hervorgerufen. Andere Kostformen bei *Shermann-Pappenheimer, Steenbock-Black* — in obiger Arbeit *Györgys*, ferner *Berg-Ragnar, Lang* — Zusammenstellung bei *Ullrich*. (Über experimentelle Rattenrachitis s. auch die Darstellung von *H. Kürten*. Über Unstimmigkeiten zwischen klinischer und anatomischer Rachitisdiagnose — *Schiff*, zit. *György*.) Im Anschluß hieran

erfolgten an den verschiedensten Tierarten Versuche mit D-Vitamin. *Oeser* empfahl die Anwendung bei Hühnerkücken und Reptilien. *Buschmann* hat gezeigt, daß D-Vitamin bei jungen Haustieren, Ferkeln, Lämmern, Welpen, Kälbern die Rachitis besser heile als bestrahltes und pulverisiertes Gehirn und Ultraactina. *M. v. d. Plank* sah besonders gute Heilwirkung bei den Kücken. *György* hielt $^1/_{400}$ *mg* D-Vitamin für ausreichend, um eine Rattenrachitis zu verhindern (vgl. ferner *Hottinger* $= {}^1/_{100\,000}$ *mg*, ferner *Stoké*). Nach *Vollmers* Feststellungen ist auch der rachitische Rattenorganismus in der Lage, parenteral zugeführtes D-Vitamin zu verwerten. D-Vitamin-gefütterte Tiere scheiden mit den Excreten einen Teil des bestrahlten Ergosterins aus; die anderen mit im Käfig sitzenden Ratten werden auf diese Weise vor Rachitis geschützt (s. auch *Kürten*).

Die Ratte ist also in der Lage, aus dem angebotenen D-Vitamin soviel zu retinieren, wie sie zur Ausheilung des rachitischen Prozesses notwendig hat. Ende des Jahres 1927 bereits konnten wir diese eigentümliche Tatsache in zahlreichen Rattenversuchen selbst feststellen. Wir haben damals alle Tiere auf grobmaschige Siebe gesetzt, die für den Stuhlgang durchlässig waren, und beobachteten, daß die Kontrolltiere schneller rachitisch wurden als vorher. Seit dieser Zeit isolierten wir auch die rachitischen Kontrolltiere, die keine Heilnahrung erhielten. *Giaume* hat den Beweis erbracht, daß das Blut bestrahlter Tiere bei anderen jungen Tieren rachitische Erscheinungen verhindert. Schließlich haben *Tamanns* Untersuchungen gezeigt, daß Gallenfistelhunde neben einer Störung im Knochensystem — porotische Malacie — eine Anämie bekommen; *Tamann* hielt das Fehlen des D-Vitamins in dem betreffenden Organismus für die Ursache dieser Anämie.

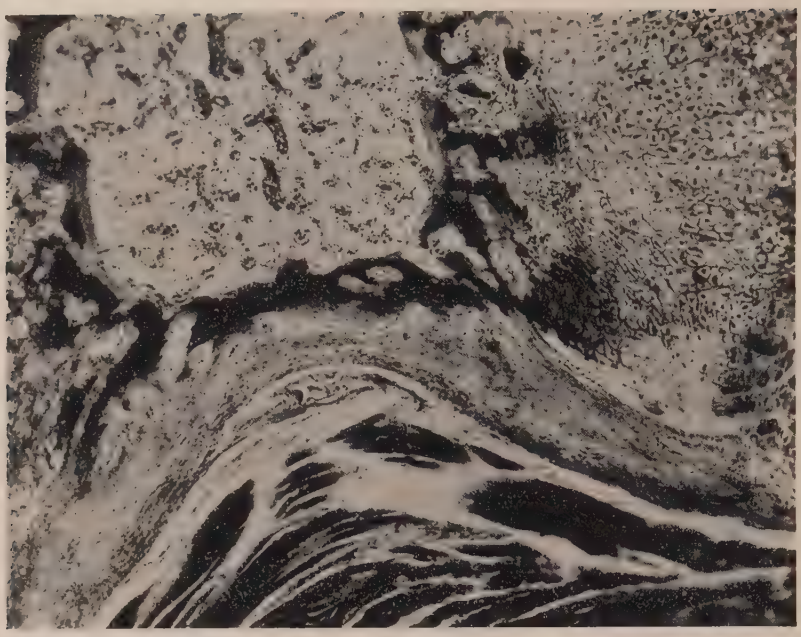
Nach Gaben von D-Vitamin ($^1/_2$ *mg* Vigantol pro Tier — nicht 1 $\gamma$! —) ändert sich nicht nur die Körpergewichtskurve, sondern auch die rachitischen Knochenerscheinungen gehen zurück. Es kommt unter Ausheilung der Rachitis zur Steigerung der gesunkenen Oxydationsvorgänge (*Seel*). Eine unserer diesbezüglichen Versuchsreihen haben wir in nachfolgender kleiner Tabelle kurz skizziert.

| Experimenttier | Beginn der rachitischen Fütterung | Gewicht 16. Dez. 1927 | Gewicht 4. Januar 1928 | Gewicht 6. Februar 1928 | Beginn der Heilfütterung[1] | Gewicht 24. Februar 1928 | Gewicht 14. März 1928 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | in Grammen | | | | in Grammen | |
| Tier Nr. 1 | 16. Dez. 1927 | 108 | 77 | 93 | 6. Feb. 1928 | 126 | 147 |
| Tier Nr. 2 | 16. Dez. 1927 | 60 | 108 | 117 | 6. Feb. 1928 | 136 | 156 |
| Tier Nr. 3 | 16. Dez. 1927 | 101 | 103 | 175[2] | 6. Feb. 1928 | 158[3] | 170 |

[1] Heilfütterung: Normale Kost + $^1/_2$ *mg* Vigantol pro Tier. [2] Tier gravide. [3] Tier hat 7 Junge geworfen.

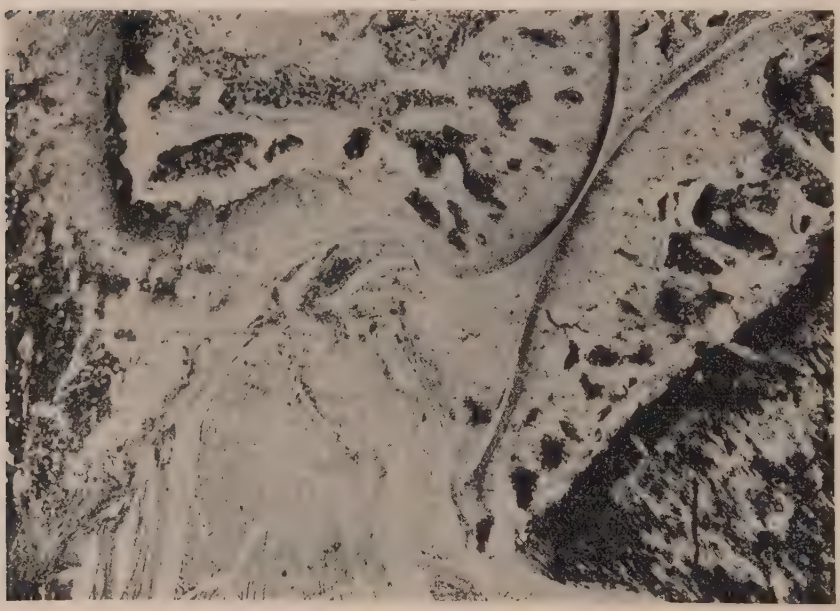
Diese Tiere wiesen also, nachdem sie normale Kost und D-Vitamin erhalten hatten, eine deutliche Körpergewichtszunahme auf; die Rachitis war ausgeheilt, im histologischen Schnitte die Knorpelzone regelmäßig gegen den Knochen abgegrenzt. An den Röhrenknochen sowohl wie auch an den Schädelknochen besteht eine starke Verkalkung (s. Röntgenbild, Fig. 56 u. 57).

Fig. 56.



Knochen eines rachitisch gemachten Tieres. Unscharfe Knorpelgrenze. Unordnung in der Säulen- und Kolonnenschicht.

Fig. 57.



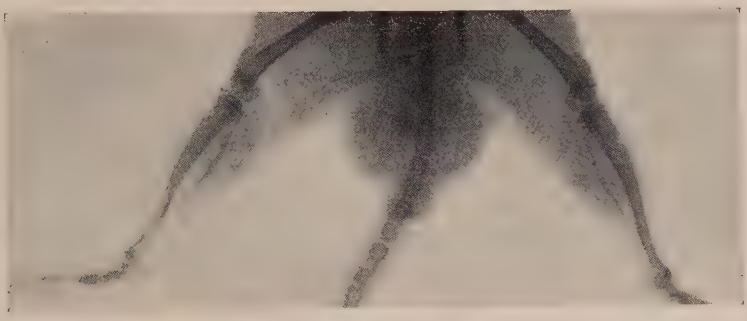
Ausgeheilter Knochen eines Tieres derselben Serie nach Behandlung mit D-Vitamin. Die Knorpel-Knochen-Grenze ist verkalkt.

Daß nach normaler Diät rachitische Knochenveränderungen nicht ohneweiters auszuheilen vermögen und trotz Gewichtszunahme nicht zum Verschwinden kommen, haben wir in unseren entsprechenden Versuchen, deren Ergebnisse (Gewichtszahlen) folgen, erhärten können.

| Experimenttier | Rachitisfutter | | Normalfutter | |
|---|---|---|---|---|
| | Gewicht 10. März 1928 | Gewicht 10. April 1928 | vom | Gewicht in Grammen |
| | in Grammen | | | |
| Tier Nr. 1 . . . | 67 | 66 | 11. April | 180 |
| Tier Nr. 2 . . . | 66 | 73 | 11. April | 162 |
| Tier Nr. 3 . . . | 51 | 60 | 11. April | 165 |
| Tier Nr. 4 . . . | 55 | 60 | 11. April | 183 |

Das Röntgenbild läßt keine Verknöcherung der Epiphysenlinien erkennen, dieselben sind noch nicht geschlossen. Histologisch ist die Knorpel-Knochen-Grenze breiter als normal, vor allen Dingen fallen die starken osteoiden Säume auf (Fig. 58).

Fig. 58.



Offene Epiphysenlinien. Schlechte Verkalkung.

Die gleichzeitige Bewegungsmöglichkeit der Versuchstiere spielt natürlich bei der experimentellen Rachitiserzeugung mit eine Rolle.

## 4. Ultraviolettes Licht, Lebertran, bestrahltes Ergosterin, Milchbestrahlung, bestrahlte Hefe u. s. w.

Auf die aktivierende Eigenschaft der ultravioletten Strahlen, die Wirkungen der Höhensonnenbestrahlung sowie die physikalischen und chemischen Grundlagen der Ergosterinbestrahlung einzugehen, erübrigt sich im Rahmen dieser Darstellung, zumal dies schon seit Jahren genügend in den Arbeiten von *Huldschinsky, Leschkewitz* und zahlreichen anderen Autoren geschehen ist. Erwähnt sei die von *György* in seiner neuesten Abhandlung vorgenommene Trennung zwischen direkter und indirekter Lichttherapie.

Seit langem wird die Höhensonnenbestrahlung des Rachitikers durchgeführt. *Goebel* sah hierbei keine größeren Erfolge als nach Verabreichung von D-Vitamin; *Rosenbaum* hält dieselbe nicht für so erfolgreich, während nach anderen Autoren Bestrahlung mit der Quarzlampe und Gaben von Lebertran denselben Effekt haben sollen (*Sim Ki Ay, Vollmer, Wiskott* und zahlreiche andere Autoren). *Zoelch* hielt die Durchführung an und in der offenen Fürsorge für nicht möglich.

Die Frage, ob der Lebertran- oder bestrahlten Ergosterintherapie der Vorzug zu geben ist, scheint noch nicht endgültig entschieden zu sein. *Adam* (1928) hält die Identität des antirachitischen Prinzips des Lebertrans mit demjenigen des *Windaus*schen Vitamins D noch für ungeklärt, *Vollmer* dagegen für erwiesen, da das Spektrum des sauren alkoholischen Lebertranextraktes mit dem Spektrum des bestrahlten Ergosterins übereinstimme. Zu gunsten des D-Vitamins bzw. des im Handel befindlichen betreffenden Präparates Vigantol muß betont werden, daß geringere Mengen als beim Lebertran verabreicht zu werden brauchen (nach *Goebel* haben 5 *mg* D-Vitamin im Tierversuch ungefähr dieselbe Wirkung wie 1 *l* guter Lebertran) und daß Lebertran in den ersten Lebensmonaten nicht gegegeben werden kann (*Vogt*). Mit Recht vertritt auch *Freud* die Ansicht, daß nach Gaben von D-Vitamin eine Heilung schneller eintritt als nach Lebertranverabreichung. Schließlich muß den von Gegnern der Therapie mit bestrahltem Ergosterin erhobenen Bedenken gegenüber gesagt werden, daß Schädigungen auch infolge Überdosierung von Lebertran hervorgebracht werden können (*Stoeltzner*). Wenn man auch an der specifischen Wirkung des Lebertrans nicht mehr zweifeln kann, so zeitigt die Lebertranverabreichung nicht in der kurzen Zeit und mit der erforderlichen Sicherheit den Erfolg wie die „indirekte Strahlentherapie" (*György*). *Pirquet* hat den Kombinationsweg gewählt und sowohl Lebertran, wie D-Vitamin, als auch Bestrahlung empfohlen. Als Ersatz der D-Vitamin-Verabreichung hat man von anderer Seite die Bestrahlung der Patienten mit ultraviolettem Licht sowie der Milch und der zur Verabreichung gelangenden Nahrungsmittel vorgeschlagen. Heute, wo wir über die Wertbestimmung der im Handel befindlichen D-Vitamin-Präparate Genaues wissen, wo wir die toxischen Grenzen und Gefahren besser kennen und andererseits die Präparate durch ihre inzwischen eingetretene Verbilligung auch breiteren Massen zugänglich gemacht werden können, ist der größte Teil der gegnerischen Einwände beinahe überwunden, zumal auch das neuerdings wieder von *Scheer, Degkwitz, Rietschel* empfohlene Verfahren der Milchbestrahlung immerhin noch recht kostspielig erscheint (vgl. ferner *Hentschel* und *Roskowski, Adam, Stepp, Stoeltzner, Hentschel, Wiskott, Husler, Freud, Reyler* und *Walkhoff*). *Peemöller* behauptet, daß die tägliche Darreichung von $^1/_2$ *l* bestrahlter Milch keine Organschädigung verursache.

Zur Anwendung gelangten bisher die Apparaturen von *Scheidt, Boydandy-Warmoscher,* der *Vitary*-Apparat und derjenige von *Scholl.* (Nach *Scholl* heilen 0·03 $cm^3$ bestrahlte Milch eine Rattenrachitis; 100 *g* bestrahlte Milch enthalten nach *Dekgwitz* etwa 3 *mg* bestrahltes Ergosterin.) Am bekanntesten ist die Apparatur von *Scholl.*

Die Milchbestrahlung ist für die Rachitisprophylaxe nicht ohne Bedeutung (*György*), sie ist ungefährlich, jedoch nicht ganz zuverlässig (derselbe). (Über Rachitisprophylaxe und Bestrahlung s. ferner *Gött, Huldschinsky.*) Literatur bei *György,* ferner *Gillern* und *Hussa, Gillern* und *Schirmann, Haller-Nassau, Krekeler, Outhouse — Macy — Brekke, Tiede-Reyher, Wieland E., Bratusch-Marrain. Bratusch-Siegl, Hentschel* (Nachtragsliteratur).

Man hat sich aber nicht nur allein auf die Milchbestrahlung beschränkt, sondern auch Organpulver, Hirnextrakte, Eigelbpulver (*Helliocot*) und Hefe

bestrahlt. (Die letztere stellt wohl ein weit billigeres Ausgangsmaterial dar!) *Maurer* erwähnt außergewöhnlich reichen Vitamingehalt der Hefe.

## 5. Die im Handel befindlichen Präparate und Nachweis des D-Vitamins.

In Deutschland befinden sich heute D-Vitamin-Präparate unter dem Namen Vigantol, Radiostol und Präformin im Handel. Darunter ist das erstgenannte das älteste, mit dessen Anwendung sich die meisten Veröffentlichungen befassen. Der Vervollständigung wegen seien in dieser zusammenfassenden Darstellung noch die vielen, in den ausländischen Staaten herausgekommenen D-Vitamin-Präparate angeführt: Ostelin, Metatone, Vitavose, Clopin, Coco-Cod, Cocovitamin, Acterol, Vitasterin, Uvéstérol, Vitergol, Opocalcium, Vivoléol, Stérogyl, Nateina, Natel. Das Nateina ist von *Llopis* angeblich auch bei Rachitis erfolgreich angewandt worden.

Auf die Schwierigkeiten des Nachweises der Vitamine im biologischen Versuch weist, wie schon oben erwähnt, *van Leersum* hin. (Zusammenstellung der wichtigsten Methoden s. ferner bei *Küster-Hörth.*) Tatsächlich sind wir doch — wie von *Schittenhelm* ausdrücklich betont — über Vorkommen und Vorhandensein des antirachitischen Vitamins in der lebenden Welt noch recht schlecht unterrichtet. Gerade dem genannten Forscher gelang es aber, sogar den Nachweis des D-Vitamins in Pflanzenkeimen zu liefern, die niemals weder natürlicher noch künstlicher Sonne ausgesetzt gewesen waren. (Antirachitisch wirksamer Stoff aus im Dunklen gekeimter Gerste — Wurzelkeime; s. ibidem Gegenüberstellung der Versuche von *György* und *Scholl* — gekeimtes Korn! — und ferner *Poulsson* — Vitamin D bei Knorpelfischen sowie *Jephkott* und *Bacharach,* s. ferner *Noel* und *Dannemeyer* — Nachtragsliteratur.)

## 6. Verabreichungsform.

Die Verabreichung der Präparate erfolgt meist peroral. Während *Vollmer* bei Ratten die intraperitoneale und subcutane Anwendung des Vigantols erfolgreich durchführte, war bei Kindern eine subcutane Zufuhr des in Äther oder Olivenöl gelösten Präparates ohne Erfolg, ebensowenig diejenige auf percutanem Wege. Nach *Holtz* erscheint subcutane D-Vitamin-Verabreichung auf jeden Fall weniger erfolgreich als Gaben per os.

In unseren zahlreichen Versuchen an Ratten wählten wir meist die orale Verabreichung, u. zw. wurde das in Olivenöl gelöste Präparat lieber genommen als die Pastillen; auch unsere erwachsenen Patienten schienen diese Form vorzuziehen, während *Wurzinger* einen Unterschied in den Darreichungsarten nicht sieht.

Wir selbst können die von *v. Brandt* u. *Holtz* auch beim Kaninchen erzielten Resultate bei subcutaner Verabreichung bestätigen. Nur sehr langsam wird das subcutan zugeführte Bestrahlungsprodukt aus seinen Depots abgeführt und dadurch die Giftigkeit geschwächt. Dabei sei noch besonders hingewiesen auf die Ablagerungen von Kalk in der Gegend der Injektionsstelle (*v. Brandt* und *Holtz*).

Seitdem eine Standardisierung der D-Vitamin-Präparate, besonders des Vigantols, vorliegt, sind die überreichlichen, in der Literatur niedergelegten An-

wendungsvorschriften überholt und bedeuten eine historische Etappe in der Vitaminforschung. Bei genanntem Präparat geschieht die Standardisierung durch den Schutzversuch an jungen Ratten, die mit einer sicher rachitiserzeugenden Kost (*MacCollum*schen) gefüttert werden und 14 Tage lang genau abgemessene Mengen Vigantol erhalten. Die Tiere stehen unter ständiger röntgenologischer Nachkontrolle; auf diese Weise wird die kleinste Menge Vigantol festgestellt, die mindestens 80% der Versuchstiere sicher schützt. Die nach diesem Verfahren ermittelte kleinste wirksame Menge wird als biologische Einheit aufgefaßt. *György* beurteilt das Präparat nach der Minimaldosis, die bei Ratten nach einer 10tägigen Behandlungsperiode volle Heilung bewirkt.

## 7. Die Dosierung.

Im Rahmen dieses Berichtes seien einige der alten Dosierungsangaben zitiert:

Rattenrachitis: 1 $\gamma$ (*Windaus-Holtz*), 1·6 $\gamma$ (*Heubner-Holtz*), 0·1 bis 0·0001 *mg* (*Seel*), $^1/_{500}$—$^1/_{1000}$ *mg* (*György*), $^1/_{10\,000}$—$^1/_{100\,000}$ *mg* Grenzdosen (*György*).

Hunderachitis: $^1/_{10}$—1 *mg*.

Prophylaktische Dosierung für den Menschen: 0·1 bis 1·5 *mg* (*Hottinger*), $^1/_2$ *mg* (*Vollmer*), $1^1/_2$ *mg* (*Freud*), 1—2 *mg* (*Stoké, Kühl*).

Therapeutische Dosierung: 0·1—0·5 *mg* pro die bestrahltes Ergosterin = etwa 6—10 klinische Einheiten = 1—5 Tropfen Vigantol = 2 bis 10 Tropfen Radiostol (*György*). 0·5 *mg* pro die = 6—8 Tropfen standardisiertes Vigantol (*Catel*), Maximaldosis = 1 *mg* = 12 Tropfen Vigantol, 30 Tropfen Radiostol, 2 Vigantol- oder Radiostoldragees (Radiostol = englisches Präparat), 0·4—1·0 *mg* (*Wiskott*), 1 *mg* (*Hottinger*: Bestrahltes Ergosterin kann jedoch nicht unter allen Umständen in einer Dosis von 1 *mg* eine leichte Schädelrachitis vermeiden. — Nach *Vollmer* konnte sich nach täglichen Dosen unter $^1/_2$ *mg* noch Kraniotabes entwickeln), 2 *mg* (*Conti, Vollmer, Aurnhammer* u. *Kollmann*), 3 *mg* (*Buschmann*), 3·3 *mg* (*Karelitz*), 2—4 *mg* (*Aengenendt*: Kinder im 1. Lebensjahr, *Bahl, Volkers* und *Blum, Vogt, Wiskott*), 3—4 *mg* (*Lasch* u. *Behrens*), 3 bis 4—5 *mg* (*Falkenheim*), 4—6 *mg* (*Feer*), 8 *mg* (*Flesch*), 8—10 *mg* (*Mansbacher*), 10 *mg* (*Wagner*: mit Sicherheit Heilung).

Von Radiostol 3mal täglich 4—6 Tropfen entsprechend 4000—6000 antirachitischen Einheiten. (Jetz. Dos.)

Präformindosierung: 8 $cm^3$ der 1%igen Emulsion werden 1 *l* Milch beigemischt; $^1/_4$ *l* enthält 2 *mg*. (Jetz. Dos.)

Von Vigantol heute 5—10—20 Tropfen; 1 $cm^3$ = 25 Tropfen = 50 klinische Einheiten. (Jetz. Dos.)

Dosierung bei reiferen Individuen: Bei Spätrachitis 5 *mg* (*Strote*, s. auch *György*), bei Osteomalacie anfangs 4, später 10 *mg* (Literatur s. ferner *Beselin, Nassau, Goldschmidt, Gehrt, Goebel, György, Knöpfelmacher, Langer*).

(Nach *Györgys* neueren Untersuchungen hat die therapeutische Maximaldosis für das Säuglings- und Kleinkindesalter als 1 *mg* pro die zu gelten. Diese Dosis bedingt vielleicht eine langsamere Heilung, hat aber dafür den Vorteil der Gefahrlosigkeit.) (Ferner *Demant* — Nachtragsliteratur.)

## 8. Wertbestimmung der Präparate.

Es sind in letzter Zeit verschiedene Methoden der Wertbestimmung ausgearbeitet worden; davon gründet sich ein Teil auf den Schutz-, der andere auf den Heilversuch. *Scheunert* und *Schieblich* geben die toxische Dosis für Ratten bei Vigantol mit 0·8, bei Radiostol mit 0·4 und bei Präformin mit 6—8 *mg* an. Ein Beweis der Ungiftigkeit eines dieser drei genannten Präparate kann nicht erbracht werden. Ehedem lag nur den englischen Präparaten eine genaue Wertbestimmungsmethode zugrunde (vgl. die bei *Scheunert* und *Schieblich* zitierte Arbeit von *K. Koward*). Diese Methode beruhte auf dem Heilversuch. Rachitische Ratten wurden nach einem Vorversuch durch verschiedene Dosen zur Heilung gebracht; der Grad der letzteren ist der line test = Linienprobe = röntgenologische Feststellung. Die rachitische Ratte muß durch 0·1 bei 10tägiger Verabreichung vollkommen geheilt werden (s. ferner die von *Poulsson* = Vergleich des bestrahlten Ergosterins mit standardisiertem Lebertran, *Löwenskiold, Ottokarl Schultz* beschriebenen Methoden). *Scheunert* und *Schieblich* gründen dagegen ihre Wertbestimmungsmethode auf den Schutzversuch, und zwar erkennen sie dann eine bestimmte Gruppe von Tieren als geschützt, wenn mindestens 80% davon einwandfrei ungeschädigt geblieben sind. Die niedrigste erzielte Dosis nennen sie Schutzeinheit (S. E. D.). Vigantol enthält in einem Kubikzentimeter 25.000 S. E. D., Radiostol 2000, Präformin 800—1000.

*O. Schultz* bestimmt die D-Vitamin-Einheit mit dem Heilversuch. Nach ihm ist die antirachitische Vitamineinheit (D. V. E.) die kleinste Einheit eines antirachitisch wirkenden Stoffes, der innerhalb 21 Tagen eine schwere Rachitis auszuheilen vermag. Mittels Röntgen- und histologischer Verfahren muß eine sichere Kontrolle gewährleistet werden. (Umfassendere Darstellung bei *Scheunert-Schieblich,* ferner *György.*) (Außerdem *Schultez* — Nachtragsliteratur.)

## 9. Speicherung und Ausscheidung des D-Vitamins.

Das verabreichte D-Vitamin speichert sich zum Teil im Organismus. *Beumer* stellte nach Zuführung einer Gesamtmenge von 400 *mg* im Stuhlgang des betreffenden Individuums eine Ausscheidung durch den letzteren von nur 147 *mg* fest (s. ferner andere Autoren). Die Ausscheidung erfolgte wahrscheinlich durch die Galle (*Beumer*). Auch nach *Hepner* scheint für überflüssiges D-Vitamin dem Organismus die Galle zur Verfügung zu stehen. Die Untersuchungen über die Ausscheidung des D-Vitamins im Harn sind von *Hepner* noch nicht abgeschlossen.

## 10. Verträglichkeit.

Von *Falkenheim* wird das Vigantol für verträglicher als Lebertran gehalten. Bei tuberkulösen Kindern haben *Bamberger* und *Spranger* schlechte Verträglichkeit hoher Dosen beobachtet. Wir selbst haben, wie auch an späterer Stelle vermerkt wird, bei erwachsenen Tuberkulosepatienten nach 8wöchiger Verabreichung Verdauungsstörungen nicht beobachten können.

## II. Die D-Vitamin-Schäden.

Wir kommen zu dem vielumstrittenen Punkte der durch das bestrahlte Ergosterin hervorgerufenen Schäden. Ihre eigentliche Ursache kennt man bis jetzt noch nicht genau (vgl. *Meyer* u. *Nassau*); trotzdem oder gerade auch deshalb war die Forderung, die bestrahlten Ergosterinprodukte unter Standardisierung zu stellen, durchaus berechtigt.

Da das Vigantol eines der ältesten Präparate ist und vor seiner Standardisierung in wechselnden Dosen und somit in verschiedenen Konzentrationen gegeben wurde, da es ferner das am meisten angewandte Präparat ist, hat sich an seinen Namen ungerechterweise die Vorstellung gewisser Schädigungsgefahren geknüpft.

*Degkwitz* und seine Mitarbeiter fassen die von ihnen festgestellten Schädigungen als Folgen der Zersetzungsprodukte und Zerfallsprodukte des Präparates auf; *Vollmer* weist auf die Hitzebeständigkeit desselben hin. Erhitzungen auf 180 und 200° hatten keinen nennenswerten Einfluß auf die Aktivität, während Temperaturen von 280 Grad dieselbe zerstörten. Überbestrahlte Ergosterinpräparate sind jedoch biologisch unwirksam (*Harris-Moore*). Die Feststellungen von *Schmidtmann,* die ein angebliches Nachlassen der Wirksamkeit älterer Lösungen ergaben, seien hier ebenfalls erwähnt.

Aus der reichlichen Literatur über die eigentlichen Vigantolschäden läßt sich kurz der therapeutische Schluß ziehen, der für jedes wirksame und heilende Mittel gilt: Jedes Zuviel schadet, jede Überdosierung birgt Gefahren in sich. Wenn *Freudenthal* von immer zahlreicher werdenden Versagern berichtet, so müssen wir seinen Angaben, die weder auf eigene Fälle, noch auf Zahlenmaterial gestützt sind, mit einer gewissen Skepsis entgegentreten. Anders die oft angeführten Ergebnisse von *Degkwitz,* der nach Behandlung tuberkulöser Kinder granulierte Cylinder im Urin feststellte; auch *Nassau* und *v. Pfaundler* berichten von Diarrhöen und dyspeptischen Stühlen bei Frühgeborenen, ebenso *Wurzinger* (3 Fälle: Erbrechen, dyspeptische Stühle), während *Aengenendt* (in 7 von 359 Fällen kein Erfolg) nur dünne Stühle bei Kindern anführt. *Gehrt* sieht in den von ihm beobachteten Durchfällen und Ernährungsstörungen keine Gegenindikation zur Vigantoltherapie (vgl. auch *Kroetz*). Im Gegensatz zu den von *Beck* und *Wiskott* (außer enteritischen Symptomen) niemals zur Beobachtung gekommenen Nebenerscheinungen (ebenso *Bahl*) haben *Bamberger* und *Spranger* bei acht tuberkulösen Kindern Erbrechen, Verschlechterung des Appetits und Nierenstörungen, bei einem Kinde sogar Anurie festgestellt (s. später auch bei Tuberkulose); auch *Ochsenius* beschreibt bei seinem eigenen Kinde Erbrechen als Folge des D-Vitamins (Idiosynkrasie?). *Wernstedt*: Appetitlosigkeit nach Vigantol. Mit Verschlechterung des Appetits, des Gewichts und des Allgemeinbefindens pflegen solche Schädigungen zu beginnen. Die genannten Forscher haben dabei an Zersetzungsprodukte des bestrahlten Ergosterins gedacht, nicht aber an die zu hohen Dosen. *Adam* berichtet von gelegentlichem Erbrechen und Nierenreizung nach Gaben von Vigantol. Es darf hierbei allerdings nicht unerwähnt bleiben, daß diese Kinder höhere Dosen erhielten, als sie in der damaligen Zeit bei rachitischen Kindern angewandt zu werden pflegten. Bei hohen Dosen von D-Vitamin soll bei

Kindern sogar der sog. Habitus lymphaticus entstehen, der sich mit einer Milzvergrößerung einstellt (*Mautner*). *Eöry* fand außerdem, daß Vigantol den verminderten Magen-Darm-Tonus steigerte. *Opitz* konnte im Röntgenbilde eines $^5/_4$ Jahre alten Säuglings starke bandförmige scharf begrenzte Schatten an den Epiphysen verschiedener Knochen feststellen. Außer täglicher Verabreichung von Vigantol im Sommer hatte das Kind im Winter Höhensonnenbehandlung und im Anschluß daran Phosphorlebertran erhalten (?). Englische Autoren (*Dixon, Clifford, Hoyle*) sahen nach Anwendung täglicher Dosen von 11—17 *mg* angeblich den Anlaß zur Bildung von Blasensteinen, nicht aber zu derjenigen sklerotischer Veränderungen. Außerdem stellte sich bei den von genannten Forschern verabreichten hohen Radiostoldosen ein mehr oder weniger großer Gewichtsverlust, wenn auch ohne ernstere Zwischenfälle, ein. Wie *György* berichtet, trat auch nach Gaben des amerikanischen Akterols in 7—10 Tagen Hyperkalkämie auf, u. zw. haben *Hess* und *Lewis* bei gelegentlich angewandten Dosen bis 5·0 *mg* bei nichtrachitischen Säuglingen, die prophylaktisch behandelt wurden, Hyperkalkämien gesehen. Nach *György* entsprach dieses Vergiftungsbild demjenigen, welches man sonst bei Überdosierung des *Collip*schen Epithelkörperchenhormons finden kann. (*Wiener* sah 3 Fälle von Vigantolschädigungen: 1. Nierenschädigung, übermäßige Knochenverkalkung nach 4 Monate langer Verabreichung. 2. Toxische Nierenschädigung mit sekundärer Kolipyurie nach hochgradiger Überdosierung. 3. Ähnliche Affektion nach verhältnismäßig geringer Dosierung. Literatur s. ferner *Jundell* und Disk. Bem. Wiesbaden 1929, ferner *Eöry*.) Urticaria, s. Ekzem. *Freund* — fragliche Vigantolnephritis.

*Bischoff* faßt die „Schäden" des Vigantols im Verhältnis zu seiner therapeutischen Wirkung als ausnahmslos reversibel auf, was uns auch in gewissem Grade experimentell begründet scheint, denn beim Weglassen des Medikaments sollen die Verkalkungen in den Organen zurückgehen (s. *v. Brandt-Holtz,* dagegen *Schmidtmann* — kein Zurückgehen der Aortenveränderungen).

## 12. Die experimentelle D-Vitamin-Vergiftung.

Aus der Fülle der vielen bisherigen Versuchsergebnisse wissen wir, daß das bestrahlte Ergosterin in Überdosierung nicht harmlos, sondern ein gefährliches Gift ist. Es bleibt dabei gleichgültig, um welches im Handel befindliche Präparat es sich handelt (vgl. neuerdings *Heubner* und *Holtz*). Es wirkt vor allen Dingen als Gefäßgift; große und kleine Gefäße werden geschädigt und auch einzelne Organe bleiben nicht völlig verschont. Im lebenden Gewebe kommt es zur Kalkablagerung (*Hottinger, Kreitmair* und *Moll, Schmidtmann, Degkwitz, Bamberger* und *Spranger, A. F. Hess* und zahlreiche andere). Die folgenden Zahlen sollen nur Grenzwerte darstellen und gewisse experimentelle Anhaltspunkte bieten:

Toxische Dosen (s. unter anderm Literatur bei *Hermann,* der eine 10%ige nicht standardisierte Vigantollösung verwandte).

Katzen: 3—4 Tropfen pro Kilogramm Körpergewicht 1%iger Vigantollösung (1 $cm^3 = 10$ *mg* Vigantol). Exitus innerhalb 4 Wochen. Hohe Empfindlichkeit der Tiere, s. unter anderm *Kreitmair* u. *Moll.*

*Ratten*: 3—5 Tropfen bei einem Körpergewicht von 200—300 *g* tägliche Dosis, nach 5 Wochen Exitus (vgl. eigene Untersuchungen, Tab. 1, Tier 2). Junge Ratten sind weniger empfindlich.

Hunde: Ungefähr 5—10 Tropfen pro Kilogramm Körpergewicht. Exitus nach 25 Tagen. (*Démole* und *Fromherz* 100 *mg* pro Kilogramm Körpergewicht; nach ihnen vertragen Hunde die größten Dosen.)

Kaninchen: 5—10 Tropfen pro Kilogramm Körpergewicht. Exitus nach 5—6 Wochen. Eigene Erfahrung. 20 *mg* unbedingt tödlich (s. unten *Handowsky* und eigene Erfahrung).

Bis jetzt liegen nur ganz vereinzelte Sektionsbefunde von vigantolbehandelten Menschen vor, deren Todesursache mit der D-Vitamin-Behandlung keinerlei Zusammenhänge hatte (vgl. *Putschar,* 3jähriges Kind mit Adenosarkom der rechten Niere, das nicht 7, sondern 14 Tage lang 4 *mg* Vigantol erhalten hatte, wies in der linken Niere Verkalkungen auf [Zusammenhang möglich, nicht klar]). *Puttschar*: $5^1/_2$ Monate alter Knabe, 96 Tage 6 Tropfen Vigantol. Schwere Verkalkungen der Kanälchen und des Zwischengewebes der Niere. (Hohe Empfindlichkeit der Niere. Siehe bei *Harris,* schon vor Ansteigen des Calciumspiegels im Blut Nierenverkalkungen.)

Es gestatten uns aber die zahlreichen Beschreibungen von Tierversuchen auch gewisse Schlüsse auf die anatomischen Veränderungen beim Menschen nach D-Vitamin-Vergiftung zu ziehen. Wir selbst konnten schon vor $1^1/_2$ Jahren bei mehreren Rattenserien, die mit der *MacCollum*schen Diät rachitisch gemacht worden waren und später zu dieser überreichliche Dosen von bestrahltem Ergosterin erhielten (2 *mg* pro Tier), feststellen, daß diese Tiere in der Entwicklung gehemmt waren. Wohl heilte die Rachitis bei ihnen aus, doch blieben sie in ihrem Wachstum, Körpergewicht und Aussehen hinter ihren Geschwistern weit zurück. Interessante Versuchsergebnisse berichtet *Selye*: Bei neugeborenen Tieren, deren Mutter während der letzten Wochen der Schwangerschaft und während der Lactationszeit Vigantol erhalten hatte, sah er sogar Verkrüppelungen. Die Extremitäten dieser Tiere waren nach rückwärts gebogen und teilweise in ganz grotesker Form verkrümmt. Es fanden sich Frakturen der langen Röhrenknochen, der Callus der heilenden Frakturen enthielt osteoides Gewebe. An Stellen ohne Frakturen war der Knochen schwächer als normal. Die Compacta war viel dünner und die Spongiosa ärmer an Bälkchen. *Selye* denkt daran, daß das Vitamin D vielleicht schädigend auf die Osteoblastentätigkeit einwirkt oder die Verkalkung zu vehement und zu früh vor sich geht. *Pfannenstiel* konnte am normalen Tier bei Überdosierung schwere kachektische Erscheinungen nachweisen. (Siehe ferner *Collazo, Bubino* und *Varela* — Nachtragsliteratur.)

Einen Einfluß der D-Vitamin-Vergiftung auf das weiße Blutbild konnten wir an Kaninchen bisher nicht nachweisen. Kaninchen, die langsam mit bestrahltem Ergosterin vergiftet wurden und die eine langsame Gewichtsabnahme — das erste Zeichen auftretender Schädigungen bei dieser Tierart — aufwiesen, veränderten ihr weißes Blutbild keineswegs im Sinne einer Linksverschiebung oder charakterisierten es durch Auftreten pathologischer Formelemente. Dagegen müßte vielleicht das Sinken der Hämoglobinwerte im Laufe der Vergiftung hervorgehoben werden.

Nicht nur nach intralumbaler, sondern auch nach subcutaner und peroraler Verabreichung von Vigantol zeigten sich beim Kaninchen schlaffe Lähmungen der Extremitäten, die auf eine Mitbeteiligung der Gehirnsubstanz selbst schließen ließen (Verfasser). *v. Brandt* und *Holtz* beschreiben bei ihren Ratten nach 37tägiger Überdosierung Bewegungen, die einer Paralysis agitans ähnlich sahen. (Siehe ferner *Slauk* — Muskelatrophie, vgl. auch *Homann.*)

Auch nach unseren eigenen Beobachtungen ist die Vigantolvergiftung bei den Tieren nicht nur abhängig von der Dosierung allein, sondern vom Alter und von der Individualität des einzelnen Tieres selbst.

Die histologische Untersuchung der Knochen unserer mit Vigantol und Rachitisdiät gefütterten Tiere ergab keine auffallend krankhafte Veränderung an der Knochenstruktur. Eine schädigende Einwirkung des Mittels auf die Tätigkeit der Osteoblasten (*Selye*) wäre also hiernach nicht anzunehmen. Die jungen Tiere, deren Gewicht zurückgeblieben war, fraßen schlecht, hatten unfrisches Aussehen und eine welke struppige Haardecke; auch Verabreichung von Krapp, das zwecks Vitalfärbung der Knochen zugeführt wurde, änderte die Anorexie nicht. Den von uns an weißen Ratten beobachteten Gewichtsverlust bei Überdosierung hat auch *Klein* verzeichnet (vgl. nachfolgende Tabelle).

| Experimenttier | Beginn der rachitischen Fütterung | Gewicht 16. Dez. 1927 | Gewicht 4. Januar 1928 | Gewicht 6. Februar 1928 | Beginn der Heilfütterung[1] | Gewicht 24. Februar 1928 | Gewicht 14. März 1928 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | in Grammen | | | | in Grammen | |
| Tier Nr. 1 | 16. Dez. 1927 | 80 | 98 | 132 | 6. Feb. 1928 | 104 | 105 |
| Tier Nr. 2 | 16. Dez. 1927 | 75 | 91 | 141 | 6. Feb. 1928 | 109 | 64[2] |
| Tier Nr. 3 | 16. Dez. 1927 | 78 | 96 | 123 | 6. Feb. 1928 | 101 | 86[3] |

[1] Heilfütterung. Rachitisches Futter + 2 *mg* Vigantol pro Tier. [2] Am 14. März spontaner Exitus. [3] Ab 24. März Normalfutter. Gewicht am 11. April 148 *g*.

Die Röntgenaufnahmen zeigen am 14. März eine starke Verkalkung der Epiphysenlinien (vgl. Hypermineralisationserscheinungen, *Wiskott*, 17 Monate altes Kind, 3100 *mg* bestrahltes Ergosterin, täglich 12 *mg* [ferner *Opitz*]). Anhaltspunkte für rachitische Veränderungen der Knochen finden sich nicht mehr. Auch histologisch sind sie an den Extremitäten nicht mehr nachweisbar. An den Schädelknochen läßt sich kein Osteoid mehr feststellen (vgl. rachitische Kontrolltiere). (Siehe Fig. 56.) Dagegen werden die Tiere kachektisch! Nach *Seel* erfolgt bei jungen Ratten, die auf einseitige Kost gesetzt sind, unter Zulage von $^1/_{10}$—1—2—5 *mg* bestrahlten Ergosterins täglich, meist keine Heilung der Rachitis (?). Je größer die Ergosteringaben waren, je schneller erfolgte der Exitus. Unserer Ansicht nach hängt dieser sehr von der Höhe der Dosierung und Art der Verabreichung ab.

Gesunde Tiere zeigen nach Vigantolgaben anfänglich nur vorübergehende Schädigungen.

Daß aber rachitische Tiere (Ratten) durch Vigantolüberdosierung keine Schädigung erleiden (*Pfannenstiel*), stimmt unseres Erachtens nicht. Daß Krapppulver hier vielleicht etwas schonender wirkt, ist denkbar.

| Beginn der rachitischen Fütterung 5. Okt. 1928 | Gewichte in Grammen am | | | | | | Beginn der Heilfütterung[1] | Gewichte in Grammen am | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 5. Okt. 1928 | 23. Okt. 1928 | 5. Nov. 1928 | 19. Nov. 1928 | 3. Dez. 1928 | 10. Dez. 1928 | | 27. Dez. 1928 | 10. Jan. 1929 | 21. Jan. 1929 |
| Tier Nr. 1 | 35 | 53 | 79 | 80 | 83 | 98 | 21. Dez. 1928 | 111 | 115 | 123 |
| Tier Nr. 2 | 53 | 78 | 93 | 115 | 123 | 146 | 21. Dez. 1928 | 149 | 155 | 161 |
| Tier Nr. 3 | 65 | 74 | 83 | 99 | 100 | 114 | 21. Dez. 1928 | 116 | 95 | 89 |
| Tier Nr. 4 | 67 | 85 | 96 | 110 | 108 | 125 | 21. Dez. 1928 | 116 | 85 | 75 |
| Tier Nr. 5 | 56 | 73 | 84 | 91 | 94 | 97 | 21. Dez. 1928 | 114 | 97 | 78 |

[1] Rachitisfutter = + $^1/_2$ Teelöffel Krapp + 2 *mg* Vigantol pro die.

Die Röntgenplatten dieser Tiere ließen eine starke Verkalkung der Epiphysenlinien und eine kräftige Compacta erkennen.

Auch das Schädelskelett zeigte scharfe Konturen; nirgends Anhaltspunkte für Rachitis, auch keine histologischen (vgl. Röntgenbild Nr. 2).

Da Krapp in früheren Zeiten zur Behandlung der Rachitis verwendet wurde, also auch bei unseren Versuchen die Ausheilung der rachitischen Knochenveränderungen mit bedingt haben konnte, haben wir vier weiteren Versuchstieren je $^3/_8$ *g* Krappulver zu der Normaldiät zugesetzt. Diese Kontrolltiere nahmen nun zwar an Gewicht zu, aber die rachitischen Knochenveränderungen heilten nicht gänzlich aus. Dabei ist die Verkalkung der Epiphysenlinien röntgenologisch nicht deutlich erkennbar, auf jeden Fall nicht so wie bei der vorigen Versuchsserie. Der rachitische Rosenkranz ist noch angedeutet. Die Knochenbälkchen zeigten histologisch wenig Verkalkung.

| Beginn der rachitischen Fütterung 5. Okt. 1928 | Gewichte in Grammen am | | | | | | Beginn der Heilfütterung | Gewichte in Grammen am | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 5. Okt. 1928 | 23. Okt. 1928 | 5. Nov. 1928 | 19. Nov. 1928 | 3. Dez. 1928 | 10. Dez. 1928 | | 27. Dez. 1928 | 10. Jan. 1929 | 21. Jan. 1929 |
| Tier Nr. 1 | 59 | 74 | 87 | 96 | 108 | 121 | 27. Dez. 1928 | 132 | 140 | 149 |
| Tier Nr. 2 | 72 | 88 | 111 | 127 | 141 | 145 | 27. Dez 1928 | 184 | 200 | 212 |
| Tier Nr. 3 | 50 | 72 | 90 | 99 | 106 | 105 | 27. Dez. 1928 | 126 | 180 | 192 |
| Tier Nr. 4 | 67 | 81 | 86 | 88 | 87 | 89 | 27. Dez. 1928 | 113 | 135 | 150 |

Die endgültige Beantwortung der weiteren Frage: Liegt bei der D-Vitamin-Vergiftung eine Hypervitaminose, eine Intoxikation durch unbekannte Stoffe oder nur eine einfache Hyperkalkämie vor?, harrt noch der Beantwortung (vgl. *Pfannenstiel,* erster Beobachter experimenteller Vigantolvergiftungen [an jungen Kaninchen]). *Klein* wies nach, daß der Kalkgehalt bei weißen, mit D-Vitamin überfütterten Ratten 50% höher war als bei den entsprechenden Kontrolltieren. Der Kalkspiegel steigt außerordentlich nach Überdosierung und Vergiftung mit Vigantol. Mit uns konnten noch viele andere Autoren die Steigerung des Calciums im Blutserum bei vergifteten Tieren feststellen (unter anderem *György,* der den höchsten Serumwert mit 17·8 *mg* erreichte, ferner *Hess* und *Lewis,* die auch nach Verabreichung des amerikanischen Mittels Acterol diese Hyperkalkämie, wie schon oben erwähnt, in kurzer Zeit eintreten sahen). *Démole* und *Fromherz* erklären die Organverkalkungen nicht allein mit der Steigerung des Serumkalk-

gehaltes, sondern denken dabei an einen besonderen Angriffspunkt im Gewebe. (Noch 4 Wochen nach Aussetzung der Überdosierung ist eine Wirkung auf den Kalkstoffwechsel feststellbar [*Holtz*]. *Reyher* sieht das aktivierte Ergosterin nicht für das antirachitische Vitamin an, sondern hält es vielmehr für eine toxisch wirkende Substanz, die zwangsläufig zur Verkalkung führt.) Gewiß wird in den Organen des Körpers, vor allen Dingen in den gefäßreichen, Kalk deponiert, aber wir möchten die Hyperkalkämie nur als ein Symptom der Hyper-

Fig. 59.

Starke Verkalkung der Epiphysenlinien. Kräftige Compacta.

vitaminose (im Gegensatz zu *Reyher*) oder der Intoxikation deuten. Ob bei der toxischen Wirkung noch entstehende Nebenprodukte eine Rolle spielen (*Pohl*) und welche Struktur diese Stoffe chemisch besitzen, scheint ebenfalls noch nicht eindeutig geklärt. Die Organverkalkungen können jedoch nach Beobachtungen von *v. Brandt* u. *Holtz* wieder zurückgehen. Nach genannten Forschern scheint der Kalk nur lose im Gewebe fixiert zu sein; anders dagegen soll es sich bei schweren Gefäßschädigungen verhalten. So konnte *Schmidtmann* bei ihren 2jährigen Beobachtungen am Tier keine Rückbildung der Gefäßveränderungen feststellen. Selbst nach mehrmonatlichem Wohlbefinden der Tiere können noch schwere Krankheitserscheinungen sich einstellen und nach kurzem der Exitus eintreten. *Schmidtmann* nimmt eine Weiterbildung der Gefäßschäden, die sich besonders in Form ausgedehnter Mediaverkalkungen demonstrieren, an. *Hottinger* findet, daß bei Überbestrahlung eine toxisch wirkende Substanz entsteht. Auch dann, wenn die Hyperkalkämie das Hauptsymptom der Hypervitaminose ist, sind unseres Erachtens hierdurch die Ursachen der Atemlähmungen, der schweren akuten Intoxikationserscheinungen, der Freßunlust u. s. w. immer noch nicht beantwortet. Diese Erscheinungen, die wir häufig an jungen Ratten, die von rachitisch vorbehandelten Müttern stammten und weiter rachitische Kost und hohe Dosen Vigantol erhalten hatten, bemerkten, lassen sich histologisch oder durch Calcium- und Phosphorbestimmungen allein wohl kaum erklären. Hier

liegen sicherlich noch komplizierte Fragestellungen vor. S. hierüber *György,* der auf Grund seiner eigenen großen Erfahrungen und Literaturkenntnis zu der Überzeugung kommt, daß man „an der realen Existenz der Hypervitaminose" nicht mehr zweifeln könne. (Literatur ferner *Harris-Moore*).

So erscheint auch *Lenneberg* die Frage nicht geklärt, ob die antirachitische und die schädigende Wirkung von demselben Produkt des bestrahlten Ergosterins ausgehen. Es ist nach genanntem Forscher mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die schädigende Wirkung nicht mit der antirachitischen identisch ist, denn es entstehen durch die Bestrahlung zwei Isomere des Ergosterins (vgl. Arbeiten aus dem *Pohl*schen und *Windaus*schen Institut).

*Handowsky* versucht das überdosierte D-Vitamin als Stoffwechselreizgift, ähnlich wie das Saponin, aufzufassen.

*Scheer,* der Ratten das konzentrierte Hefepräparat Harris Yest verfütterte, sah bei 50—70% der Tiere einen vergrößerten Thymus (Zusammenhang zwischen Thymus und Osteomalacie — *Scipiades,* zit. bei *György*) und ist der Ansicht, daß, analog der Vitamin-B-Hypervitaminose, auch eine Vitamin-D-Hypervitaminose die Ursache hiervon sei. Es scheint also auf Überfütterung mit Vitamin D auch eine Störung der inneren Sekretion und der Hormone eintreten zu können. Beim Hunde zeigt sich, wie *Handowsky* feststellte, nach 3maliger Verfütterung von 200 *mg* täglich tödliche Wirkung. (Schwere Ulcerierung des Magens, Entzündungen der Muskulatur des Herzens, des Magens und der Blase.) (Vgl. ferner Untersuchungen von *Pfannenstiel, Kreitmair, Moll*: Gaben von 100, 200 und 400 *mg* bei Tieren.) Am Kaninchen erschienen uns ganz besonders die großen flächenhaften Blutungen an der Magenschleimhaut bei höheren Dosierungen bemerkenswert.

*Kreitmair* und *Moll,* deren Untersuchungen an umfangreichem Tiermaterial (Ratten, Mäusen, Ziegen, Meerschweinchen, Katzen, Hühnern und Axolotls) unternommen waren und eine Abmagerung der Tiere, völliges Fehlen der Fettpolster (bei 5 *mg* Atemlähmung) feststellen ließen, haben außerdem anatomisch Verkleinerung und Gelbfärbung der Milz, Einlagerungen von Kalk in die kleinsten und großen Gefäße nachgewiesen und streifen die Frage, ob die Vitamin-D-Sklerose mit der bekannten Cholesterinsklerose in Parallele zu setzen sei. Die Vigantolsklerose benötigt zu ihrer Entstehung 8—14 Tage, Ergosterinsklerose tritt nach 2—3 Monaten ein, Cholesterinsklerose nach 5—6 Monaten (vgl. Untersuchungen von *v. Brandt* und *Holtz*).

Gibt man neben kleinen Mengen Vigantol auch solche von Cholesterin, so treten Veränderungen an den Gefäßen auf, die der menschlichen Atherosklerose sehr ähneln (*Schmidtmann*). Verabreicht man gleichzeitig cholsaures Natrium, lassen sich diese Schädigungen verzögern. Solche Schädigungen gehen nicht zurück. Entmilzung oder Entfernung einer Niere setzt die Widerstandsfähigkeit der Tiere dem D-Vitamin gegenüber herab (*Schmidtmann*). Die Gefäßschädigungen durch D-Vitamin als experimentelle Arteriosklerose (*Heubner*) zu bezeichnen, hält *Schleusing* für gewagt (ferner *Varela* u. s. w.).

Auch die von *Pfannenstiel* gemachte Mitteilung (1928), daß rachitische Tiere eine Überdosierung vertragen, scheint uns etwas zweifelhaft, zumal Verfasser

selbst nach einer $4^1/_2$wöchigen Überdosierung der Ratte tödlichen Ausgang hatte und in diesem Falle von Hypervitaminose spricht. Auch die Gewichtszahlen unserer entsprechenden Versuchsreihe zeigen deutliche Abnahmen. Bei Kaninchen sind Unterschiede der verschiedenen Altersstufen am Tier — nach *Hottinger* — vorhanden; junge und alte Kaninchen sollen besonders empfindlich gegen D-Vitamin sein (*Heubner*). Schon nach Injektion von 10 *mg* pro 1 *kg* Körpergewicht entsteht außer einer Mediaverkalkung eine allgemeine Vergiftung. Junge Ratten bekommen nach *Hottinger* fast nie ein Sklerose der Arterienwand. *Schmidtmann* nimmt nicht nur eine individuelle Empfindlichkeit gegen Vigantol, sondern auch eine Altersempfindlichkeit an. Junge Tiere vertragen mehr, was Verfasserin aber nicht als etwas Gesetzmäßiges aufzufassen scheint. Vielleicht ist nach Ansicht von *Holtz* die scheinbare Überdosierung dadurch erklärbar, daß bei alten Tieren in erster Linie der Kalkstoffwechsel, bei jungen der Phosphatstoffwechsel gestört wird.

*Heubner* und seine Mitarbeiter (*Wenzel* u. *Hückel*) verabreichten Kaninchen 40 *mg* bestrahltes Ergosterin und sahen bei den Tieren schwere Arterienveränderungen, die auch von *Schmidtmann* und vielen anderen als Gefäßschädigungen gedeutet wurden. Veränderungen und Auflockerung der Media, hyaline Degeneration und Wucherungserscheinungen sowie Nekrosen finden wir hier beschrieben. Sowohl mit Vigantol als auch mit Präformin waren diese pathologischen Erscheinungen erzielt worden. Die Analysen von *Heubner* sowie diejenigen von *Schönholz* u. a. beweisen ferner eine Anhäufung von Calcium in den Nieren, Lungen, Aorta, Placenta, Herzmuskel, Magen u. s. w. Von *Hückel, Wenzel, v. Brandt* u. *Holtz, Selye* u. a. werden in den Arteriolen der Nieren herdförmige Veränderungen skizziert. Bei Nieren von Kaninchen, die mit Vigantol vergiftet waren, wurden vor allen Dingen Veränderungen an den Arteriolen gesehen, die Media schien zuerst durch Nekrose, Verkalkung und Aufhellung erkrankt (*Hückel*). Bei der Ratte tritt zunächst eine Kalkeinlagerung an dem basalen Teil der Cylinderzellen der Tubuli contorti auf. Diese Vorgänge sind reversibel. Es kann zu solchen herdförmigen Veränderungen in der Media, zu zelligen Wucherungen, ja zum Verschluß des Lumens kommen. Umbau der Gefäßwandarchitektur, wie er beim Menschen bisher nicht bekannt war, wird von *Wenzel* und *Hückel* (vgl. auch *Schmidtmann, Putschar,* massive Verkalkung der Nieren) beschrieben. Auch im Herzmuskel haben sich Kalkablagerungen gebildet (vgl. besonders *Kreitmair* u. *Moll, Selye* u. a. im Gegensatz zu *v. Brandt* u. *Holtz*). Wir vertreten die Ansicht, daß die Schnelligkeit des Eintrittes der Organveränderungen proportional mit der Dosierungsmenge läuft und nicht allein, wie *v. Brandt* u. *Holtz* annehmen, mit den Zersetzungs- und Nebenprodukten des betreffenden Präparates zusammenhängen (s. ferner *J. Berberich,* Untersuchungen an Katzen und Kaninchen). *v. Brandt* u. *Holtz* bevorzugen zur Erzielung einer experimentellen D-Vitamin-Vergiftung Ratten mittleren Alters, da bei dieser Tierart, im Gegensatz zu Kaninchen, was ich selbst bestätigen kann, spontane Organverkalkungen auftreten. Ihre Versuche sind deshalb ganz besonders wertvoll, weil sie an umfangreichem Tiermaterial unternommen sind und die Dosierung durch Einpipettieren einer 10%igen Vigantollösung auf das exakteste erreicht wurde.

Die Tiere erhielten täglich 40.000 D-Einheiten, u. zw. eine Serie 4 Tage, eine 37 Tage und eine 9 Tage; letztere vom 10. Tage ab 27 Tage lang reines Sesamöl. Dabei zeigte die Verkalkungsstärke sowohl einen Zusammenhang mit der Dosierung, wie mit der Empfindlichkeit des Tieres selbst, so daß genannte Forscher an den verschiedenen Organen gewisse Verkalkungsstufen skizzieren. Ganz besonders geeignet fanden sie hierzu die Niere, Lunge, Herz, Aorta und Magen.

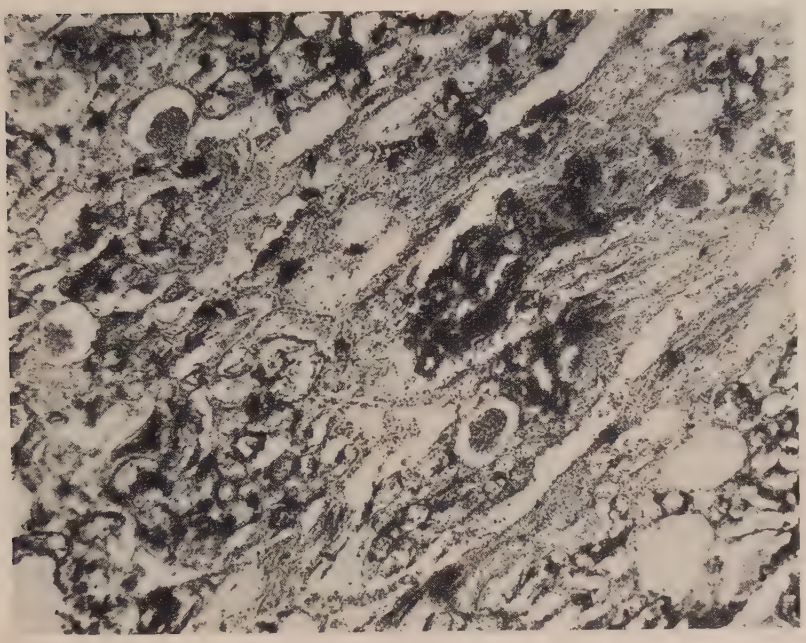
Von *Reyher* u. *Walkhoff* an Mäusen und Meerschweinchen durchgeführte Experimente hatten nach einiger Zeit einen starken Blutzerfall in der Milz zur Folge. Die bekannten Nierenschädigungen werden von den beiden Autoren als eine toxische Nephrose aufgefaßt, eine Ansicht, die wohl von den Histologen kaum unangefochten bleiben wird. Da *Reyher u. Walkhoff* einmal in der bestrahlten Milch toxische Nitrite gefunden haben, gehen sie in ihren Schlüssen soweit, an eine eventuell bei der Bestrahlung mögliche Entstehung von toxischen Nitriten zu denken. Aus dieser Folgerung schließen sie weiter, daß das Vitamin D die übrigen rachitischen Symptome nicht beseitige (u. s. w.), es entstehe als Bestrahlungsprodukt ein Gift, das symptomatisch zur Kalkablagerung im rachitischen Knochen führe. *Fischer* konnte vor kurzem zeigen, daß bei der Bestrahlung von Cholesterin und Ergosterin ohne Luftabschluß Umwandlungsprodukte entstehen, die hämolytische Eigenschaften entfalten (vgl. ferner *Seel* u. a.). Die bisherigen Ergebnisse der vielen experimentell-therapeutischen Erfahrungen dürften es wohl erübrigen, weiter auf diese Punkte einzugehen. Körpergewichtszunahmen, Hebung des Allgemeinbefindens, Besserung des Bewegungsdranges bei den Rachitikern, Änderung der Blutgerinnung, günstige Einflüsse auf Allgemeinkrankheiten u. s. w. sprechen gegen die vorstehende Auffassung. Immerhin bedürfen die Fragen der Stoffwechselveränderungen nach D-Vitamin-Vergiftung noch einer genauen Nachforschung; mit Calcium- und Phosphorbestimmungen allein wird man sich wohl kaum begnügen können.

Auch die von *Selye* nach seinen letzten Untersuchungen erhobenen pathologischen Befunde bedürfen der Beachtung. Während in den Lungensepten Kalkablagerungen beschrieben werden, zeigten Leber, Centralnervensystem, Pankreas, Hypophyse, Epiphyse, Epithelkörperchen, Hoden, Samenbläschen, Schneidezähne keine gröberen histologischen Veränderungen; dagegen wurde in den Ovarien der Befund einer oft hochgradigen Verkalkung der Thecazellen in den Follikeln erhoben.

*Kreitmair* und *Moll* wiesen an den Knochen selbst, u. zw. an den Rippen, hochgradige Erweichungen nach. Von *Weimann* werden dieselben folgendermaßen erklärt: In den Markräumen finden sich auffallend viel Osteoclasten, die in den Resorptionslacunen liegen, ferner Kalkablagerungen in grob- und feinkörniger Form, u. zw. von Fäden. Durch die Überverkalkung des Knochengewebes kommt es zur Resorption dieses Gewebes, welches kompensiert wird, und so zu einer übermäßigen Produktion.

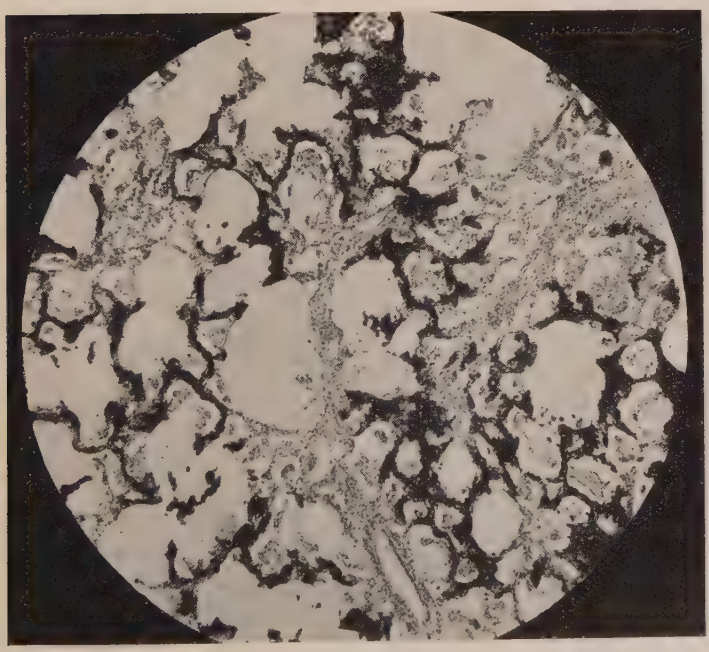
Zurückbleiben in der Körpergröße, Zwergwuchs, auf der Röntgenaufnahme sogar deutlich erkennbarer rachitischer Rosenkranz und Verkrümmung der Gliedmaßen sahen wir bei jungen Tieren, deren Mütter mit Vigantol gefüttert waren (*Schönholz*).

Fig. 60.



Experimentelle Nierenverkalkung.

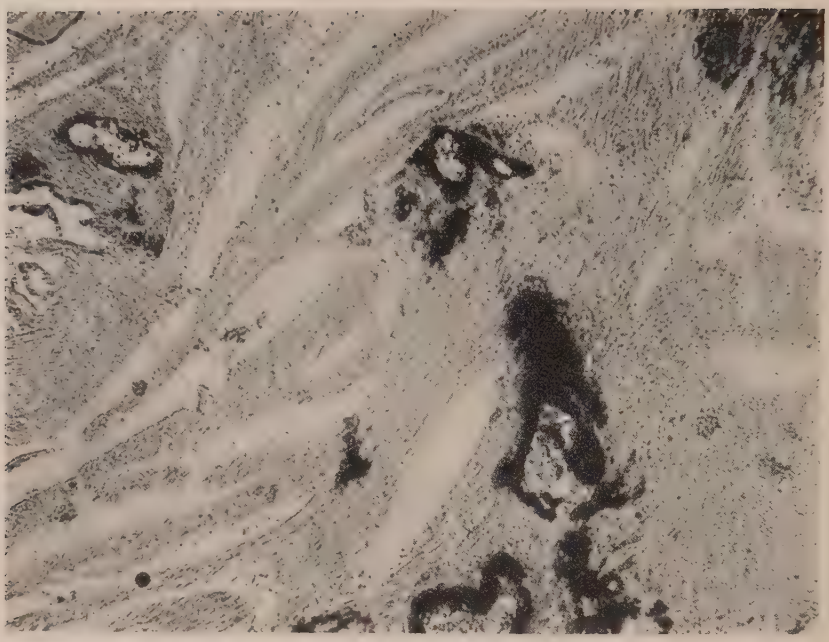
Fig. 61.



Experimentelle Verkalkung der Lunge.

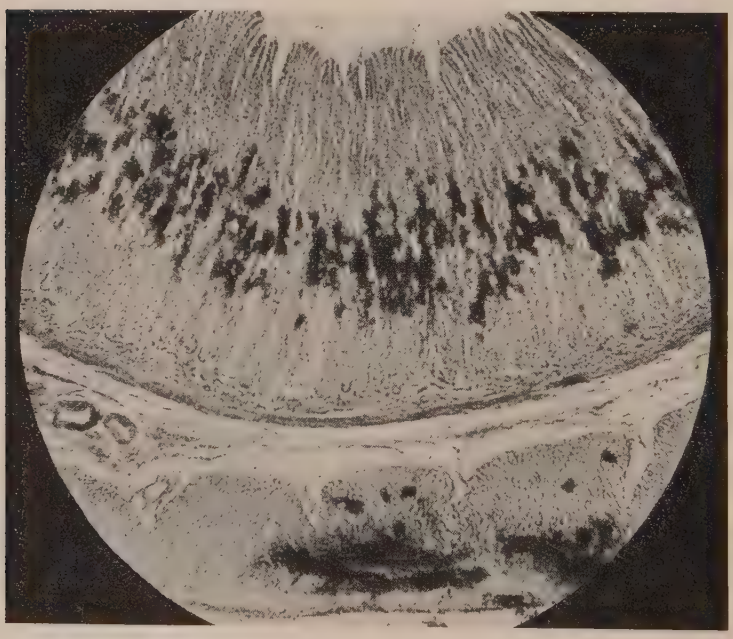
An dieser Stelle sind auch die Versuche von *Hermann* mit einem aus der Kombucha hergestellten Präparat (einer Pilzgenossenschaft aus Hefen, dem

Fig. 62.



Experimentelle Verkalkung des Herzmuskels.

Fig. 63.



Experimentelle Verkalkung der Magenschleimhaut.

Bact. xylinum, dem von *Hermann* entdeckten Bact. xylinoides und gluconicum, s. Originalarbeit) zu erwähnen. Bei vigantolvergifteten Katzen hat der genannte

Autor mit Kombuchal eine gute Verträglichkeit der toxischen Vigantoldosen beobachtet. Auffällig war, daß bei gleichzeitigen Gaben von Vigantol und Kombuchal die Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blut ausblieb. (*Beumer* — kein Einfluß der Kombucha auf Vigantolschäden beim Kaninchen.)

## 13. Das D-Vitamin in der Therapie und seine Leistungen.

### a) Rachitis, Prophylaxe, Therapie.

Die Fülle der nach der genialen Entdeckung von *Windaus* für die experimentelle Medizin aufgetretenen Fragestellungen ist noch weiter im Anwachsen.

Umfangreiche Untersuchungen, die im Sommer 1928 und Winter 1928/29 in der Münchner Universitäts-Kinderklinik durchgeführt worden sind und über die in den Sitzungen der dortigen Gesellschaft für Kinderheilkunde vom 12. und 25. Juni 1929 vorgetragen worden ist, haben nach dem Bericht von *Husler* zu dem Ergebnisse geführt: „Bestrahltes Ergosterin ist in den angegebenen niedrigen Dosen in der Rachitistherapie ein wertvolles und unschädliches Hilfsmittel. Die Frage seiner Verwendung zu einer umfassenden Rachitisprophylaxe ist heute noch nicht reif." (Siehe *Pfaundler.*) (*Vollmer,* Literaturnachtrag.)

*Eufinger, Wiesbader* und *Foscaneanu* berichten, daß ihre rachitischen Tiere ohne Vigantoldarreichung bei Zufuhr von Muttermilch zu grunde gingen, während Tiere, die Vigantol erhalten hatten, am Leben blieben.

Eine andere Reihe von Untersuchern empfehlen auf Grund ihrer Erfahrungen die prophylaktische Anwendung von Vigantol bei Frühgeburten (*Wurzinger, Gehrt, Vollmer* u. a.), bei Zwillingen (*Lasch, Behrens* u. a.), bei normalen Neugeborenen (*Aengenendt* [nur 5 Versager unter insgesamt 7000 Fällen], *Gehrt, Falkenheim, Lasch, Behrens, Stoké, Vogt, Vollmer, Wurzinger* u. a.).

Die Frage der prophylaktischen Zahnpflege (Schulzahnpflege) wäre immerhin noch zu erwägen.

Die große Zahl der bisher bei menschlicher Rachitis mit D-Vitamin erreichten Erfolge hier ausführlich zu beschreiben, würde zu weit führen. Ich verweise auf die betreffenden Abhandlungen von *Schwaer, Wiskott, Wurzinger, Vollmer, Beck, György, Gehrt, Freud, Feer, Conti, Buschmann, Volkers* und *Blum, Strote* ($5^1/_2$jähriger Junge), *Schaferstein, Speelmann, Sim Ki Ay, Langer, Karelitz, Hottinger, Knöpfelmacher, Lasch* und *Behrens, Sachs, Seckel, Prinke, Bravo* und *Frias, Aurnhammer* und *Kollmann, H. Blencke, Hauser.*

Der sichere Nachweis, daß ein Mangel an aktiviertem Ergosterin allein das volle Bild der englischen Krankheit hervorruft, steht nach *Ullrich* noch aus (s. o. auch *Reyher* und *Wiskott*). Da nach *Ullrich* die experimentelle Rattenrachitis, die vorwiegend auf einem Salzmangel beruht, sich biochemisch von der Spontanrachitis wesentlich unterscheidet und erstere ja auch auf direkte und indirekte Strahlungstherapie erfolgreich reagiert, müßten diese oben angeführten Ergebnisse doch noch etwas kritisch bewertet werden.

Die wechselnden Angaben über die bei der menschlichen Rachitis erzielte Heilungsdauer hängen sicherlich bis zu einem gewissen Grade auch von den wechselnden Dosierungen ab, zumal dieselben zur Zeit des Altvigantols höher lagen, als sie jetzt zur Anwendung gelangen. Die Heilung soll sich anfänglich

nur langsam einstellen, später aber schneller verlaufen (*Bahl, Hottinger,* zit. *Beumer*: sehr schneller Verlauf, andere Autoren: Heilungsbeginn 10—14 Tage nach Verabreichung). *Becks* Fälle zeigten nach 4—6 Wochen weitgehendste Besserung unter günstigerem Verlauf von Allgemeinerscheinungen und interkurrenten Erkrankungen, was der von *Reyher* und *Walkhoff* vertretenen Auffassung völlig widerspricht. *Falkenheim* sah bei einem Falle schon nach 10 Tagen Heilung und nur bei Fällen, die mit Bronchopneumonie, Anämie und Dystrophie einhergingen, verzögerte sich dieselbe bis 19 Tage. *Freud* erzielte Rückgang der objektiven Symptome nach 10 Tagen, *Goldschmidt* hatte nach 10 Tagen eine normale blutchemische Kurve und nach 2 Wochen deutliche Callusbildung festgestellt. Heilung sahen *Karelitz* nach 14—21 Tagen, in einem Falle sogar nach 7 Tagen, *Rohmer, Woringer* und *Andersen* nach 3 Wochen; *Volkers* und *Blum* sahen nach 20—30 Tagen die Kraniotabes ausheilen, völlige Heilung erfolgte nach 35—56 Tagen; *Aurnhammer* und *Kollmann* $26^1/_2$ Tage, *Lasch* und *Behrens* bei Kindern nach längstens 14 Tagen (s. ferner *Gehrt, Hottinger* u. a.). Verkalkung des Skeletts und Ausheilung des letzteren soll unter dem Einflusse des Vigantols schnell zu stande kommen; auch Pseudofrakturen (*Knöpfelmacher, Schaferstein*) sollen ausheilen, nach 5 Tagen bereits an den Ossificationsgrenzen schon Kalkablagerungen feststellbar sein (*Rohmer, Woringer* und *Andersen*); lebhafterer Bewegungsdrang (*Wiskott, Feer*), freundlicheres und zugänglicheres Wesen (*Wurzinger*), Durchbrechen der Zähne (*Flesch*) sind beobachtet. (Literatur ferner bei *Bahl, Mansbacher, Sarvan, Vogt, Vollmer* 2 Kraniotabesfälle, die gegenüber Vigantol refraktär waren.)

Einlagerungen von Kalk lassen sich röntgenologisch deutlich nachweisen (*Buschmann, Strote, Lasch* und *Behrens, Feer* und *Karelitz, Meyer-Nassau* nach 2—3 Wochen).

Günstige Beeinflussung des Allgemeinbefindens bei Kindern haben eine ganze Reihe von Forschern beobachtet, während andere eine solche der Allgemeininfektionen bei Rachitis ablehnen (*Wiskott*). Literatur, ferner *Gil, Aron* u. *Sebauer, Bahl, Benavente, Karelitz-Shol, Sobel-Clamann,* zit. *György, Soames* und andere.

### b) Tetanie.

Berichte über die Wirkung des D-Vitamins auf die Tetanie sind etwas spärlicher (s. unter anderen *Lasch, György*). *Urechia* und *Popovicu* entfernten 8 Hunden Parathyreoidea und Schilddrüse. Auf Lebensdauer und tetanische Erscheinungen dieser Versuchstiere konnten die Genannten eine Wirkung des Vigantols nicht feststellen; vielleicht änderte sich der Calciumgehalt etwas (vgl. ferner *Greenwald*). Ganz anders verhalten sich die Untersuchungen *Broughers*, der bei Hunden nach Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenentfernung das Auftreten von Tetanie nach Verabreichung von Acterol verhindern konnte. Besonders bemerkenswert ist der Bericht von *Eising*, der bei einem 59jährigen Patienten, der seit 8 Jahren an einer Art Paralysis agitans litt, eine auffällige Besserung des Allgemeinbefindens und ein deutliches Nachlassen des Tremors und der Muskelsteifigkeit feststellen konnte. *Stern*, der eine seit 15 Jahren bestehende Tetania

parathyreopriva mit Vigantol in 6 Wochen erfolgreich behandelte, hat damit wohl einen höchst selten vorkommenden Fall dargetan. Einem 1jährigen Kinde mit manifester Tetanie gab *Strote* das Präparat, worauf eine deutliche Besserung eintrat. *Elmer* und *Scheps* stellten in einem ihrer Fälle (3—4 *mg* täglich 1 Woche lang) bedeutende Besserung ohne Auftreten von toxischen Nebenerscheinungen fest. — Auch die Ausheilung spasmophiler Symptome ist beobachtet worden (*Buschmann, Mansbacher, Moll, Rohmer, Woringer* und *Andersen* — Laryngospasmus besserte sich neben den tetanischen Erscheinungen in kurzer Zeit). Nach amerikanischen Berichten wirkt bestrahltes Ergosterin prompt auf die Tetanie der Kinder. Nach 7 Tagen wurde dortseits ein normaler Serum-Calcium-Wert erreicht, u. zw. schneller als nach ultravioletter Bestrahlung.

### c) Exsudative Diathese.

Die exsudative Diathese reagierte nach *Flesch* auf D-Vitamin nicht, während *Sim Ky Ay* einen Fall schildert, der sowohl Ausheilung der Rachitis wie auch der bestehenden exsudativen Diathese aufwies.

### d) Ekzem.

*Gehrt* wandte bei Ekzemen das Vigantol erfolglos an. *Takata* behandelte einen Ekzemkranken erfolgreich durch Pinselung mit einer 1%igen Vigantollösung; auch in England soll gelegentlich bei schlechtheilenden Wunden eine Vitamin-D-Behandlung vorgenommen worden sein (*Feer, Bernheimer-Karrer*-Pigmentierung der Haut bei hohen Dosen von Vigantol; s. ferner *Eöry,* der bei einem Kinde ein urticariaähnliches Exanthem auftreten sah). Ferner *Hume,* zit. *György. Pfannenstiel* — Einfluß auf experimentelle Furunkulose.

Im Gegensatz dazu stehen die Untersuchungen von *Jakobsen,* der, wenn allerdings auch nur in vereinzelten Fällen von nässendem Kinderekzem, Vigantol erfolgreich verwendete. Von Hautveränderungen, speziell Pigmentierung bei einzelnen Kindern nach Verabreichung von Vigantol, weiß *Rodecurt* zu berichten (vgl. ferner *Bernheim, Karrer, Zaruski*).

### e) Spätrachitis.

Wir besitzen in dem D-Vitamin, wenn dessen Anwendung in den kleineren unschädlichen Dosen geschieht, nicht nur ein Heilmittel zur Behandlung der kindlichen Rachitis, es erscheint vielmehr überall da angezeigt, wo der Kalkstoffwechsel im Organismus gestört, eine Zufuhr von Kalk nützlich ist. Aus diesen Überlegungen heraus folgert der Schluß, den Anwendungsbereich nicht allein auf die Gebiete der Kinderheilkunde und -fürsorge zu beschränken, sondern ihn nach obigen Gesichtspunkten zu erweitern. Vereinzelte Versuche liegen bereits bei Spätrachitis vor. (*Hansen* und *Götte,* Krankengeschichte eines Studenten: Zunehmende Gelenkbeschwerden, empfindliches Ekzem; im Röntgenbild Knochenatrophie mit Verbreiterung der Knorpelwucherungszone der Hüftgelenke; wesentliche Besserung der als Spätrachitis aufgefaßten Beschwerden nach Vigantol.

Knochenveränderungen nach $^1/_2$ Jahr noch nicht gänzlich verschwunden!) *Fanconi* sah bei älteren Kindern keinen Heilungseffekt und fand die Einwirkung des Vigantols auf die rachitischen Ossificationsstörungen bei älteren Kindern mit intestinalem Infantilismus, der sog. *Herter-Heubner*schen Krankheit, nicht. *Strote* berichtet von einem 26jährigen Patienten, dessen Zustand sich bereits eine Woche nach Vigantoldarreichung wesentlich besserte; ebenso konnte auch *Hottinger* bei einem 25jährigen Patienten, der neben einer Spätrachitis noch an einer manifesten Tetanie litt, eine deutliche Heilung erreichen; die Tetanie wurde latent.

### f) Osteomalacie.

In diese Reihe des D-Vitamin-Anwendungsbereichs gehört zweifellos die Osteomalacie (*Walther*). Glänzende Heilerfolge erzielten bei ihr *Strote, Sternberg* (Hungerosteomalacie bei 42jährigem Patienten). Der weithin bekannte Fall *Starlingers* wies, solange er Vigantol erhielt, Besserung auf (s. ferner *Lasch* [senile Osteomalacie], *Knoflach, Goldstein, Hottinger*). *Mathez* konnte bei einem Fall von 12 Jahre bestehender maskuliner Osteomalacie nach Gaben von Vigantol, Lebertran und Calciumchlorid eine wesentliche Besserung feststellen. *Elias,* zit. bei *Freund,* beschreibt Ausheilung eines seltenen Falles von Osteomalacie bei einem Manne nach Vigantol- und Bestrahlungstherapie. *Kretz* fand eine günstige Wirkung des Vigantols bei Kalkstoffwechselstörungen osteomalacischer Art. Genaue ärztliche Überwachung und ein über Jahre hinausgehendes Aussetzen ist unseres Erachtens nicht empfehlenswert.

### g) Frakturen.

Der Versuch einer Anwendung des D-Vitamins zur Ausheilung von spontanen oder künstlich gesetzten Frakturen drängt sich beinahe von selbst auf. Wir haben solche bei unseren rachitischen Tieren schnell ausheilen sehen und können die Befunde von *Bors,* welche einen Unterschied zwischen Callusbildung beim behandelten und unbehandelten Tiere aufweisen, bestätigen (vgl. *Hellner*). *Ferrero* stellte bei Meerschweinchen, die operativ in der Diaphyse der rechten Ulna einen Querbruch erhielten, eine günstige Wirkung des Vigantols auf die Callusbildung und damit die Frakturheilung fest. Neben Vigantol empfiehlt sich gleichzeitige Verabreichung von Calcium. Die meisten Beobachtungen konnte *Knoflach* an 51 Knochenbrüchen machen. Während bei Kindern unter dem Einflusse des Vitamins die ersten Zeichen des Callus nicht wesentlich früher eintraten, war die bedeutend schnellere Heilung bei älteren Individuen auffallend. (Literatur ferner *Feeritz, Kappis, Knöpfelmacher, Wiskott.*)

### h) Zahnerkrankungen.

Rachitische Zahnveränderungen sollen eine ganz besonders günstige Beeinflussung erfahren (*Adler, Kantorowitz, Rebel, Mayer, Plessing, Schaferstein*). *Wurzinger* macht auf die beschleunigte Dentition bei Kindern aufmerksam. Von *Blessing, Mellanby* und *Pattison* wird eine eventuelle Beeinflussung der Zahncaries erwogen, von *Rebel* eine solche der Alveolarpyorrhöe sowie eine schnellere Heilung nach Resektionen und günstige Einwirkung auf Gingivitiden.

Zahnärztliche prophylaktische Anwendung empfehlen auch *Kantorowitz, Walkhoff, György.*

In neueren ausgedehnten Untersuchungen haben *Mellanby, May* u. *Lee Pattison* beobachtet, daß nach Gaben von bestrahltem Ergosterin die Verkalkungsvorgänge an den Zähnen gesteigert wurden. Bei den behandelten Kindern kam die Zahncaries häufig zum Stillstand, die Zähne werden hart.

*Schwarz* verabreichte bei 14 Kindern mit ausgesprochener Zahncaries Vigantol und glaubt dadurch eine Besserung der Caries erzielt zu haben.

### i) Ozaena.

*Glasscheib* und *Honsig, Birkholz* und *Beselin* empfehlen auf Grund ihrer günstigen Erfahrungen die Bekämpfung der von vielen Forschern als eine Avitaminose aufgefaßten Ozaena mit bestrahltem Ergosterin. (Siehe auch *Stark,* M. med. Woch. 1929, Nr. 21, S. 903 und *Fleischmann* — Literaturnachtrag.)

### k) Anämien, Kachexien u. s. w.

Wenn Begeisterung für das Neue und ein gewisser Übereifer den Anwendungsbereich des Mittels sogar auf die perniziöse Anämie ausdehnen lassen, so dürfte das doch etwas zu weit gegangen sein. Nach *Vollmer, Bahl* hat die Säuglingsanämie keinerlei Beeinflussung aufgewiesen; gleich ungünstig lauten auch die Berichte von *Bamberger* und *Spranger* (s. *Beumer* und *Falkenheim*). Die in der Literatur enthaltenen diesbezüglichen Berichte haben unsere eigenen Erfahrungen, daß bei perniziöser Anämie Vigantol allein keinen Erfolg auslöst, durchaus bestätigt. Das Mittel als Adjuvans zur Lebertherapie zu verabreichen, scheint überflüssig (*Rosenows* Zahlenmaterial ist zu gering, um gegen diese Anschauung beweiskräftig zu wirken). (Siehe ferner *Beck, Huth* und *Kessler, Lasch, Rodecurt, Saxl, Seyfarth, Vogt* u. *Schulten.*) Daß Gaben von Vigantol gelegentlich bei sekundären Anämien einen Erfolg aufweisen können, möchten wir nicht bezweifeln (*Fritz* und *Merio*), wenngleich wir selbst einen solchen weder bei diesen noch gar bei perniziösen Anämien haben feststellen können. Auffällig erscheint auf jeden Fall die günstige Beeinflussung bei einem 9jährigen hämophilen Knaben, der $^5/_4$ Jahre 4 *mg* erhielt (*Wiskott*). Es ist hier nicht der Platz zur Besprechung der modernen Behandlung der Hämophilie; nur erwähnen möchten wir hier das von *Llopis* eingeführte Nateina, das außer Vitamin A, B, C — nach den Angaben von *Llopis* — auch Vitamin D enthalten soll (s. Literatur unter anderm bei *F. Hoff* in diesen Ergebnissen, ferner bei *Niekau, Klemperer* und den kürzlich erschienenen Aufsatz von *Prados, M. y Such* über die Behandlung der Pellagra mit Nateina. Vgl. *Morawitz* — ungünstige Erfahrungen.)

Carcinomkachexie durch D-Vitamin-Therapie beeinflussen zu wollen (vgl. *Ertl* und *Hain*), scheint uns nicht angebracht, hatte auch in keinem der unsrigen Fälle Erfolg.

### l) Gravidität.

Inwieweit bestrahltes Ergosterin bei der Gravidität Anwendung finden kann, ist eine noch umstrittene Frage. (Vgl. Untersuchungen von *Selye,* der

eigentümliche Knochenveränderungen bei jungen Tieren sah, deren Mutter vor der Geburt Vigantol erhalten hatte — Verkalkung der Thecazellen u. s. w.) Zwei Ansichten stehen sich hier gegenüber. Während die eine dahingeht, daß durch Verabreichung von D-Vitamin eine stärkere Verkalkung des weiblichen Beckens und damit eine Erschwerung der Austrittsperiode erfolgt, läßt die andere diesen Gedanken unberücksichtigt und stellt die prophylaktische Wirkung für das Kind bzw. die kindliche Rachitis in den Vordergrund (*Vogt*); zur Vermeidung der Caries der Wöchnerinnen geben vereinzelte Anhänger der letzteren Auffassung (*Wagner, Banks*) und zur Verhütung des habituellen Aborts (*Saenger*) D-Vitamin (s. ferner *Nassau, Schmidt*). Über erfolgreiche Fluorbehandlung mit Vigantol s. *Bauer*.

Bei Hyperemesis gravidarum sahen *Ertl* und *Hain* im Gegensatz zu *Rodecurt* keinen Erfolg. Schließlich wurde das D-Vitamin ausgebluteten Frauen post abortum und post partum und außerdem auch bei Infantilismus verabreicht und empfohlen (*Walther*) (?) Die Zusammenhänge eines Wirkungsmechanismus bei dieser letztgenannten Krankheit sind zwar nicht ohneweiters erklärlich.

### m) Asthma bronchiale.

Daß man das Gebiet der Lungenkrankheiten der Vitamintherapie erschloß, war ein naheliegender Gedanke. Bei Asthma bronchiale hat *Franke* einen 30jährigen Patienten mit spasmophiler Diathese sehr günstig beeinflußt.

### n) Tuberkulose.

Widersprechend, aber nicht weniger interessant, sind die bisher bei Behandlung der Lungentuberkulose und der Tuberkulose der anderen Organe erreichten Ergebnisse. An erwachsenen Lungenkranken sind bisher nur wenige Versuche unternommen worden. *Schulze-Rönhof* (s. *Vogt*) gab tuberkulösen Frauen und Wöchnerinnen nach seinen Angaben erfolgreich Vigantol. Einen völlig einwandfreien Beweis konnte er jedoch für den von ihm gehabten günstigen Eindruck nicht liefern. Auch *Ertl* und *Hain* schildern bei Affektionen der Lunge gute Resultate. Bei tuberkulösen Kindern konnte *Klare* sich von einer besonderen Wirksamkeit nicht überzeugen; *Bamberger* und *Spranger* mußten sogar Erbrechen, Appetitlosigkeit und Nierenschädigungen feststellen, weshalb eine gewisse Mißkreditierung, soweit es sich um die Anwendung des Vitamins bei Kindertuberkulose handelt, eingetreten ist. (Wahrscheinlich damalige Verabreichung von zu hohen Dosen? 20—30 *mg* täglich bei Kindern von 1 bis 11 Jahren [!] — s. auch *Degkwitz*.) (Im Gegensatz hierzu sah *Moro* gesteigerten Appetit. Auch *György* beurteilt die Wirkung des bestrahlten Ergosterins auf die Tuberkulose in seiner neuesten Abhandlung günstig.)

Diese auf die vorstehenden bei Kindertuberkulose erzielten ungünstigen Resultate gegründete Ablehnung der D-Vitamin-Therapie können wir nicht ohneweiters als Gegengrund ansehen für folgende Überlegungen. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Vitaminmangel, Tuberkuloseresistenz und Infektionskrankheiten (*Stolte, Stiner, Deeks, Aschoff, Hagedorn* u. v. a.). *Hagedorn* hat eindeutig

nachgewiesen, daß Ratten, die vitaminfrei ernährt wurden, schneller der Infektion erlagen und ihre Tuberkulose einen viel gedrängteren Verlauf nahm. Auch auf die Untersuchungen von *Grant* sei aufmerksam gemacht (Effect of the Calcium, Vitamin C, Vitamin D — rate in diets on the permeability of intestinal wall to bacteria.) und *Schittenhelms* Versuche mit dem Vitaminpräparat Alentina bei Tuberkulose angeführt. Bekannt und genügend bewiesen ist, daß das bestrahlte Ergosterin durch Anreicherung von Kalk im Blutserum und organischen Gewebe die Blutgerinnung beschleunigt (s. auch oben). Die Erfahrung hat uns ferner längst gelehrt, daß bei Tuberkulösen, besonders im Frühjahr oder bei plötzlichen klimatischen Schwankungen, Hämoptoen gehäufter auftreten, wie das besonders *Brinkmann* auf dem vorletzten Tuberkulosekongreß in Wildbad hervorgehoben hat. Der Gedanke, nach prophylaktischer Darreichung eines D-Vitamins durch Kalkanreicherung im Blutserum die Blutungsgefahr zu vermindern, kann nicht ohneweiters abgelehnt werden. Unsere drei diesbezüglichen Fälle konnten auch nach Gaben von Vigantol mit Calcium kombiniert in relativ kurzer Zeit gut beeinflußt werden; während dieselben vor der Verabreichung große Blutmengen verloren, war die Blutung nachher in kurzer Zeit zum Stillstand gekommen. Der besonders von den Tuberkulösen im Frühjahr gefürchtete Vitaminmangel der Nahrung läßt sich vielleicht auch durch die Darreichung von Vigantol beheben, was um so erwägenswerter ist, als Vigantol von unseren Kranken lieber genommen wurde als Lebertran. Die bei tuberkulösen Prozessen bestehende Neigung bestimmter Herde zur Verkalkung könnte vielleicht ebenfalls durch Verabreichung von bestrahltem Ergosterin und Calcium günstiger beeinflußt werden. Unsere an 35 Fällen gemachten Erfahrungen können nicht schon als beweiskräftig für diese Überlegungen angesehen werden; dazu ist die Zahl der Kranken noch zu klein. Immerhin dürfen wir hervorheben, daß sich dabei weder Magenstörungen, auffällige Appetitlosigkeit, Erbrechen, Übelkeit, noch Durchfälle oder Obstipationen eingestellt haben. Am meisten überraschte uns aber der völlig unbeeinflußte Harnbefund. Es kamen uns keinerlei Nierenschädigungen mit Eiweißausscheidungen, Cylindern oder gar roten Blutkörperchen zu Gesicht. Ja, ein Fall kavernöser Tuberkulose mit Eiweißausscheidung wies k e i n e Verschlimmerung des Urinbefundes auf, im Gegenteil, das Eiweiß verschwand im Urin trotz Vigantoldarreichung. Auch an dem Blutbild läßt sich nach 8wöchiger D-Vitamin-Therapie nichts Auffallendes nachweisen. Trotz alledem lassen wir nicht außer acht, daß gewöhnliche Ruhe- und Mastkuren, wie wir sie die Lungenkranken dabei durchführen ließen, allein schon günstige Beeinflussung tuberkulöser Herde herbeiführen können. Doch haben wir bei vorsichtigster Erwägung aller dieser Einwände immerhin eine gewisse Berechtigung zu der Feststellung, daß bei der Lungentuberkulose der Erwachsenen von uns keine Schädigungen gesehen wurden (10—30 Tropfen standardisiertes Vigantol pro Tag), was weitere Versuche der Anwendung bestrahlten Ergosterins bei Lungentuberkulose wohl berechtigt. Bei Knochentuberkulose konnten wir in zwei Fällen nichts Eindeutiges feststellen. (Vgl. dagegen *Plath* — Literaturnachtrag.)

Die schon eingangs erwähnte, bei Niederschrift dieser Abhandlung erschienene neueste Veröffentlichung von *v. Bergmann* (Rachitis und Tuberkulosebehandlung) bestätigt zu meiner Freude die auch von mir vertretene Auffassung,

daß das Vitamin-D-Problem nicht allein unter dem Gesichtspunkt des antirachitischen Agens betrachtet werden darf. Der genannte Forscher stellt mit Recht die Frage auf, ob die Ernährungsbehandlung der Tuberkulose nach *Gerson-Sauerbruch* u. *Hermannsdörfer* nicht auch in dem Ergosterin einen wesentlichen Faktor zu suchen hat. „Vom Ergosterin im Lebertran wie von vielen Fetten unserer Nahrung wissen wir also, daß es gewaltige Wirkungen gerade im Mineralstoffwechsel vollzieht.“ Die Erfolge der Phosphorlebertrantherapie bei der Rachitis und Tuberkulose geben *v. Bergmann* „den zwingenden Hinweis, jene Erfolge im Medikament, jenem besonderen Ergosterin zu sehen“. *Kroetz* streift ebenfalls die Frage, ob bei der Tuberkulose, ähnlich wie bei der englischen Krankheit, dem bestrahlten Ergosterin eine den Kalkansatz fördernde Wirkung zukommt. („Auch vom Vigantol gehen stark mineralisierende Wirkungen aus“ [*Kroetz*].) Die Behandlung der Tuberkulose mit Calcium stellt an sich nichts Neues dar, sondern liegt in ihren Anfängen schon 50 Jahre zurück. (Schwefel-Calcium, *Maendl, Stein* und zahlreiche andere.) Auch die neueren Untersuchungen von *Becker* ergeben günstige Resultate. Von 78 Fällen sind 59 günstig beeinflußt worden.

Wenn neuerdings *Schwalm* bei seinem Material von Lungenkranken der *Gerson*-Diät nicht die Bedeutung eines besonderen, allein heilenden Faktors zuspricht, betont er doch anderseits die Überlegenheit der Vitamintherapie bei der Lungentuberkulose. (*Freud* — Günstige Erfahrungen mit Vitophos! Literaturnachtrag.)

Als einer der wichtigsten Punkte muß zum Schlusse noch angeführt werden, daß die diätetische Nebenbehandlung bei Durchführung einer D-Vitamin-Verabreichung nie außer acht gelassen werden darf. Will man dem erkrankten Organismus die Kalkanreicherung ermöglichen, so muß natürlich auch der nötige Bedarf an Kalk vorhanden sein, d. h. zugeführt werden. Zu diesem Zwecke empfiehlt *Wurzinger* außer Vigantol noch den Zusatz einer Lebertranmischung mit Calcium, u. zw.:

| | |
|---|---|
| Calcium tribas. pur. | 25·00 |
| Phosphor | 0·02 |
| Ol. vigant. | 5·00 |
| Ol. jec. asell. | ad 250·00 |

D. S. morgens und abends einen Kaffeelöffel.

Immerhin sei erwähnt, daß in einigermaßen guter Durchschnittsnahrung schon genügend Kalk vorhanden ist.

(*Wiskott*-Calcium-citricum, ferner *Nassau*-Diätkalender zur Vermeidung von Diätfehlern. Auf die Wichtigkeit der diätetischen Nebenbehandlung in Form von Obst, Gemüse, Ferrum reductum weisen auch *Beumer* und *Falkenheim* hin, die die Anämie der Rachitiker nicht auf D-Vitamin-Mangel zurückführen.)

## 14. Kurze Zusammenfassung.

Zusammenfassend ist zu sagen:

Der biologische Effekt des D-Vitamins ist heute — wenngleich man seine chemischen und biologischen Eigenschaften noch nicht genau kennt — nicht nur

auf die Gebiete der Kinderheilkunde und der experimentellen Pathologie allein beschränkt, sondern greift noch in viele andere Gebiete der Gesamtmedizin ein.

Während im Anschluß an umfassende experimentelle Untersuchungen zahlreiche Arbeiten über die Wirkungsweise des bestrahlten Ergosterins auf die kindliche Rachitis erfolgt sind, liegen solche über die Beeinflussung anderer Krankheiten, die mit dem Kalkstoffwechsel oder dessen Störungen in Beziehungen oder näheren Zusammenhang stehen, nur beschränkt in beweiskräftigem Maße vor.

Die experimentell gesetzten D-Vitamin-Schäden haben zwar eine genügende anatomische Bearbeitung und Klärung gefunden, eine ausreichende Deutung der chemischen und pathophysiologischen toxischen Vorgänge steht aber noch aus. In dieser Richtung harren noch komplizierte Fragestellungen durch zukünftige Forschung der Klärung. Die beobachteten schädigenden Wirkungen bei therapeutischer Verabreichung des Mittels hängen wohl nicht zum geringsten Teil von den früher zu hoch gewählten Dosierungen ab.

Bei oraler Verabreichung und den heute festgesetzten kleineren Dosen der wohl durchweg standardisierten Präparate können schädigende Einflüsse zum mindesten weitgehendst eingeschränkt werden.

**Literatur:** *Adam A.*, Kl. Woch. **1927**, XXVII, 1289; **1928**, XI, 522; **1928**, XXXVIII, 1825. — *Adams G.* and *McCollum E. V.*, J. of biol. Chem. **1928**, LXXVIII, 495 (ebenda Literatur). — *Adler A.*, Fogorsi Szemle **1928**, VI, 44. — *Aengenendt J.*, M. med. Woch. **1928**, XLIV, 1882; **1929**, XXXIV, 1417; Gesdh. fürs. Kindesalt. **1928**, III/1, 38; M. med. Woch. **1928**, XXVI, 1112. — *Aidin R.*, Lancet **1928**, CCXIV, 229 (ebenda zahlreiche ausländische Literatur). — *Armand-Delille* et *Bertrand*, Presse méd. **1928**, LV, 887. — *Aron H.*, Kl. Woch. **1928**, LI, 2444. — *Aron-Sebauer*, Kl. Woch. **1928**, II, 2444. — *Aschoff L.* u. *Koch. W.*, Veröff. a. d. Geb. d. Kriegs- u. Konst. Path. **1919**. — *Aurnhammer A.* u. *Kollmann A.*, A. f. Kind. **1929**, LXXXVII, H. 2 u. 3, S. 138. — *Bach H.*, M. med. Woch. **1929**, XXXIII, 1384. — *Bahl E.*, Zt. f. Kind. **1928**, XL/4, 563; Kl. Woch. **1929**, VI, 263; Zt. f. Kind. **1928**, LXVI, 563; Kl. Woch. **1929**, I, 263. — *Baldwin F. M., Nelson V. E.* and *MacDonald C. H.*, Am. j. of phys. **1928**, LXXXV, 482; D. med. Woch. **1929**, I, 399. — *Bamberger Ph.*, D. med. Woch. **1929**, I, 399. — *Bamberger-Degkwitz*, Gesdh. fürs. Kindesalt. **1928**, III, 181. — *Bamberger* u. *Spranger*, D. med. Woch. **1928**, XXVII, 1116. — *Banks*, Br. med. j. **1928**, V, 584. — *Bauer W.*, M. med. Woch. **1929**, XXXIV, 1407. — *Beck W.*, Th. d. G. **1927**, IX, 401; **1928**, III, 120. — *Becker F.*, Zt. f. Tub. **1928**, LIII, 198. — *Behrendt H.* u. *Berberich J.*, M. med. Woch. **1928**, II, 2334. — *Benavente J. G.*, Diss. med. Chile **1928**. — *Berberich J.*, M. med. Woch. **1929**, XXXI, 1312. — *Berg Ragnar*, Die Vitamine. 2. Aufl. Leipzig **1927**, 351 (ebenda Literatur). — *v. Bergmann G.*, D. med. Woch. **1929**, XXXIV, 1407. — *Bernheim-Karrer J.* u. *Zaruski G.*, Mon. f. Kind. **1929**, XLII, 24. — *Beselin O.*, Mon. f. Ohr. **1928**, V, 584. — *Beumer H.*, Kl. Woch. **1927**, XX, 941; A. f. Kind. **1927**, LXXXII, 312; Rev. médica Hamb. **1928**, VIII, 213. — *Beumer H.* u. *Falkenheim C.*, Kl. Woch. **1927**, XVII, 798. — *Birkholz*, Mon. f. Ohr. **1928**, II, 165. — *Blencke Hans*, M. med. Woch. **1929**, XXXVI, 1533. — *Blessing*, D. Zt. f. Zahnheilk. **1928**, LXXIII, 71. — *Blumenthal Leo*, Soziale Med. **1928**, H. 12, S. 293; Mon. f. Kind. **1928**, XXXVIII, 44. — *Bond C. J.*, Br. med. j. **1928**, Ia, 339. — *Bors E.*, Zbl. f. Chir. **1927**, LI, 3266. — *Bourdillon, Fischman, Jenkins* and *Webster*, Proc. roy. Soc. London **1929**, CIV, 561. — *v. Brandt Th.* u. *Holtz Fr.*, Zt. f. phys. Chem. **1929**, CLXXXV, S. 217. — *Bratusch-Marrain*, M. med. Woch. **1929**, Nr. 33, S. 1401. — *Bravo* u. *Trias*, Arch. espan. Pediatr. **1928**, II. — *Brehme Th.* u. *György P.*, Jahrb. f. Kind. **1928**, LXVIII, 143. — *Brinkmann*, Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose **1928**, LXX, S. 89. — *Brougher*, Amer. J. Physiol. **1928**, LXXXVI, 538. — *Buschmann H.*, Med. Kl. **1928**, VIII, 302; Ther. Mon. f. Veterinärmedizin **1928**, I/8. — *Catel*, Mon. f. Kind. **1929**, H. 2, S. 97. — *Collazo-Rubino-Varela*, Biochem. Zt. **1929**, CCIV, 347. — *Conti Luigi*, Schweiz. med. Woch. **1928**, XI, 290. — *Coward*, Qu. j. of

pharm. **1929**, I, 27; Biochem. Journ. **1928**, XXII, 1221; Quart. j. of pharm. **1928**, I, Nr 1. — *Cowell*, Br. med. j. **1928**, V, 3522. — *Degkwitz R.*, M. med. Woch. **1928**, LXXV/38, 1631; Gesdh. fürs. Kindesalt. **1928**, LXXXVI, 538. — *Démole* u. *Fromherz*, Th. d. G. **1929**, H. 10, S. 471. — *Diets*, Am. j. of trop. med. **1927**, VII, H. 3. — *Dixon W. E.* and *Hoyle Clifford J.*, Br. med. j. **1928**, IIb, 832. — *Duken F.*, Zt. f. Kind. **1928**, XLVI, 114. — *Eichholz* u. *Kreitmair H.*, M. med. Woch. **1928**, II, 79. — *Eising*, Med. J. a. Rec. **1929**. — *Elmer A.* u. *Scheps M.*, Kl. Woch. **1929**, XXX, 1404. — *v. Eöry L.*, Mon. f. Kind. **1929**, H. 1, S. 50. — *Ertl Fr.* u. *Hain A.*, M. med. Woch. **1928**, XLIX, 2098. — *Eufinger H.*, *Wiesbader H.* u. *Focsaneanu*, Kl. Woch. **1929**, XVIII, 830. — *Falkenheim C.*, D. med. Woch. **1927**, XXXVII, 1550; F. d. Med. **1927**, XLIX, 571; Abh. Kinderhlk. **1928**, XIX. S. Karger, Berlin **1928**. — *Fanconi G.*, Beihefte z. Jh. Kinderheilk. **1928**, XXI. — *Feer*, Schweiz. med. Woch. **1927**, LIII, 1275. — *Feriz H.*, D. med. Woch. **1928**, XXXVI, 1497. — *Ferrero V.*, Giorn. della R. Accademia di Medicina di Torino **1928**, Nr. 3—6. — *Fischer R.*, Biochem. Zt. **1928**, CXCIX, 294. — *Fischl R.* u. *Epstein B.*, Med. Kl. **1929**, I, 21. — *Flesch A.*, Orvosi Hetilap **1928**, XXVIII. — *Flesch H.*, F. d. Ther. **1928**, IV, 725. — *Flury F.*, Biochem. Zt. **1928**, CCIII, 14. — *Franke H.*, Th. d. G. **1929**, IV, 189. — *Freud P.*, Med. Kl. **1928**, XLIV, 1709. — *Freudenthal P.*, Ugeskr. Laeg. **1928**, XXIV. — *Freund*, Wr. med. Woch. **1928**, XXXIV, 1096. — *Fritz W.* u. *Merio P.*, Wr. kl. Woch. **1927**, XLIII, 1347. — *Gehrt J.*, D. med. Woch. **1928**, XXIII, 956. — *Giaume G.*, M. med. Woch. **1929**, XXII, 938. — *Gil*, Mon. f. Kind. **1928**, XL, 527. — *Gillern* u. *Hussa*, Wr. med. Woch. **1927**, II, 1686. — *Gillern*, *Hussa* u. *Schirmann*, Wr. med. Woch. **1928**, I, 793. — *Glasscheib A.*, Mon. f. Ohr. **1928**, IV, 398. — *Glasscheib A.* u. *Honsig E.*, Zt. f. Stomatologie **1928**, IV, 440. — *Goebel T.*, Zt. f. Fortb. **1928**, X, 374. — *Goldschmidt R.*, D. med. Woch. **1928**, XLVI, 1931. — *Goldstein J.*, Wr. kl. Woch. **1929**, VII, S. 202; M med. Woch. **1929**, XI, 1931. — *Grant*, J. of Inf. **1926**, XXXIX (VI), 502. — *Grant*, *Suyenaga*, *Stegemann*, American. Rev. Tbc. **1927**, XVI, 628. — *Gorini P.*, Clin. Pediatr. **1929**, S. 789; Mon. f. Kind. **1929**, H. 2, S. 180. — *György P.*, Kl. Woch. **1927**, XIII, 580; A. f. Kind. **1927**, LXXXII, 301; Mon. f. Kind. XXXVIII, 31; Kl. Woch. **1926**, XVII, S. 747; J. Kinderheilk. **1928**, CXX, 246; Kl. Woch. **1929**, XV, 684; Erg. f. inn. Med. **1929**, XXXVI, S. 752; Tagung d. D. Ges. f. Lichtforschung und IX. Tagung der D. pharm. Ges. **1929**; Th. d. G. **1929**, H. 10, S. 470. — *György P.* u. *Jenke M.*, J. Kinderheilk. **1926**, CXV, 68. — *György P.*, *Jenke M.* u. *Popoviciu G.*, J. Kinderheilk. **1926**, CXII, 35. — *György P.* u. *Schall H.*, J. Kinderheilk. **1929**, CXXIII, 260. — *Haffner*, Th. d. G. **1929**, H. 10, S. 471. — *Hagedorn K.*, B. z. Kl. d. Tub. **1929**, LXXII, H. 1, S. 1. — *Halac-Nassau*, Zt. f. phys. Ther. **1926**, XXXI, 153. — *Handovsky H.*, A. f. exp. Path. **1928**, CXXXVII, 264. — *Hansen K.* u. *Goette R.*, M. med. Woch. **1929**, XVIII, 771. — *Hauser A.*, Ärztl. Rundschau **1929**, Nr. 15, S. 235. — *Harris*, Biochem. Journ. **1929**, XXIII, S. 206 u. 261. — *Harris-Moore*, Lancet **1928**, CCXVII, II, 892; Biochem. Journ. **1928**, XXII, 1461; **1929**, XXIII, 261. — *Heilbron*, Biochem. J. **1927**, XXI. — *Heinroth H.*, Zahnärztl. Rdsch. **1928**, III, 53; IV, 122; Zahnärztl. Berichte **1928**, IV. — *Hellner*, M. med. Woch. **1928**, XXVI, 1114. — *Hentschel H.* u. *Rostowski A.*, M. med. Woch. **1929**, XXXIV, 1423. — *Hepner*, Mon. f. Kind. **1929**, H. 2, S. 116. — *Hermann Siegwart*, Kl. Woch. **1929**, XXXVIII, 1752. — *Hess A. F.*, D. med. Woch. **1926**, S. 577; J. of Am. med. ass. **1927**, LXXXIX, 337; Rev. d'Actinol. **1928**, IV, 264. — *Hess-Lewis*, J. of Am. med. ass. **1928**, XCI, 783. — *Hess-Russell*, *Weinstock*, *Rivkin*, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **1928**, XXV, 651. — *Hess-Weinstock-Rivkin*, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **1928**, XXVI, 199; **1929**, XXVI, 555. — *Hess-Windaus*, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **1927**, XXIV, 461. — *Heubner W.*, Kl. Woch. **1929**, IX, 407; M. med Woch. **1929**, XV, 648; Kl. Woch. **1929**, XXXV, 1641. — *Heubner W.* u. *Holtz F.*, Kl. Woch. **1929**, XXXI, 1456; Th. d. G. **1929**, H. 10, S. 471. — *Hoff Ferd.*, Erg. d. ges. Med. **1929**, XIII, H. 1/2, S. 55; M. med. Woch. **1928**, Nr. 34, S. 1479. — *Holst P.*, Norsk. Mag. Laegevidensk. **1927**, 1011; J. of hyg. **1927**, XXVI, 437. — *Holtz F.*, D. med. Woch. **1927**, XVII, 706; Strahlenther. **1928**, XXVIII/1, 108; Kl. Woch. **1927**, XII, S. 535; Merks Jahresber. **1926**; Revista Médica **1929**, II, 113. — *Homann E.*, Diskuss. zu Slauk. Zt. f. Nerv. **1929**, 111, S. 929. — *Hottinger A.*, Naturwiss. **1928**, XXIV, 484; Zt. f. Kind. **1927**, XLIII, 8; Diskuss. zu Jundell. D. Ges. f. Kind. **1929**; Mon. f. Kind. **1929**, XLIV, 72 ibid. and. Diskuss. Redner; Zt. f. Kind. **1927**, XLIV/3—4, 282; **1929**, XLVII, 341; D. med. Woch. **1927**,

XXXVII, 1549; Schweiz. med. Woch. **1928**, V, 116; Beiheft z. Jb. Kind. **1928**, XX; Zt. f. Kind. **1929**, XLVII/3—4; Kl. Woch. **1926**, II, 2061. S. Karger, Berlin **1928**; Zt. f. Kind. **1929**, S. 341. — *Hückel R.* u. *Wenzel H.*, A. f. exp. Path. CXLI/5—6; Verh. d. D. Ges. f. Kreislaufforschung **1929**, 2. Tagung. — *Huldschinsky*, D. med. Woch. **1919**, XLV, 712; **1925**, LI, 2141; Zt. f. Chir. **1920**, XXXIX, 426; Zt. f. Kind. **1920**, XXVI, 207; Strahlenther. **1920**, XI, 435; Zt. f. Chir. **1922**, XLII, 240; Zt. f. phys. Ther. **1925**, XXXI, 9; Kl. Woch. **1926**, II, 1972. S. Karger, Berlin **1926**; Mon. f. Kind. **1928**, XXXVIII, 52. — *Hume E. M., Lucas N. S.* and *Smith H. H.*, Biochem. J. **1927**, XXI, 362. — *Hume E. M., Smith H. H.* and *Smedley J.-McLean*, Biochem. J. **1928**, XXII, 980. — *Hunt*, Am. Journ. dis. Childr. **1927**, XXXIV, 234. — *Husler*, Kl. Woch. **1929**, XXXIV, 1579. — *Huth E.* u. *Kessler S.*, Wr. kl. Woch. **1928**, II, 58. — *Jakobsen Chr.*, D. med. Woch. **1929**, I, 748. — *Jephcott H.* and *Bacharach A. L.*, Biochem. J. **1926**, XX, 1351; **1928**, XXII, 60. — *Jundell*, Kl. Woch. **1929**, XX, 954; Acta paediatr. (Stockholm) **1928**, VIII, 341; Mon. f. Kind. **1928**, XXXVIII, 59; Verh. d. D. Ges. f. Kind. Wiesbaden **1929**; A. f. Kind. **1929**, S. 302. — *Jürgens*, Zt. f. d. ges. exp. Med. **1921**, XXV, 123. — *Kantorowicz A.*, Zahnärztl. Rdsch. **1928**, XLVII, 1950. — *Kappis M.*, D. med. Woch. **1927**, XLI, 1734. — *Karelitz S.*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **1928**, XXV/7, 576. — *Karelitz-Shohl*, Am. j. of dis. Childr. **1929**, XXXVI, 1108. — *Klare K.*, Prakt. Tbk. bl. **1928**, XXXIX. — *Klein I.*, J. of Am. med. ass. **1929**, XCII/8, 621; M. med. Woch. **1929**, XXV, 1066. — *Klemperer G.*, Th. d. G. **1929**, H. 10, S. 455. — *Klohs*, Ther. Mon. f. Veterinärmedizin **1928**, I/11. — *Knoflach I. G.*, Wr. kl. Woch. **1928**, XXI, 739. — *Knöpfelmacher W.*, Wr. med. Woch. **1927**, XL, IV, 1498. — *Knudson-Coolidge*, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. **1927**, XXIV, 363. — *Knudson-Moore*, J. of biol. chem. **1929**, LXXXI, 49. — *Kollmann*, M. med. Woch. **1929**, Nr. 23, S. 961. — *Kreitmair*, Verh. d. D. pharm. Ges. **1928**; A. f. exp. Med. **1928**, CXXVIII. — *Kreitmair H.* u. *Hintzelmann U.*, A. f. exp. Path. **1928**, CXXXVII, 203. — *Kreitmair H.* u. *Moll Th.*, M. med. Woch. **1928**, XV, 637. — *Krekeler*, Berl. tierärztl. Woch. **1927**, II, Nr. 47, 789. — *Kretz*, Med. Kl. **1929**, Nr. 37, S. 1426. — *Kroetz, Chr.*, Kl. Woch. **1927**, XXV, 1171. — *Kühl G.*, M. med. Woch. **1928**, XXXIV, 1419. — *Kürten H.*, Erg. d. ges. Med. **1928**, XII, 411 (ebenda zahlreiche Literatur). — *Küster-Hörth*, Ber. d. D. chem. Ges. **1928**, LXI, 809. — *Lakschewitz*, Mon. f. Kind. **1926**, XXXIV, 159. — *Lang F. J.*, A. f. kl. Chir. **1925**, CXXXIV, 805. — *Langer J.*, Kl. Woch. **1928**, XL, 1937; Med. Kl. **1928**, XLII, 1617. — *Langstein*, M. med. Woch. **1928**, XLVI, 1984; F. d. Ther. **1928**. — *Lasch Fr.*, Kl. Woch. **1928**, XLV, 2148. — *Lasch W.* u. *Behrens A.*, D. med. Woch. **1927**, XXXVII, 1552. — *van Leersum E. C.*, Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde **1929**, H. 35; Ref. M. med. Woch. **1929**, S. 1696. — *Lehmann*, D. landwirtsch. Geflügelztg. **1928**, I/9. — *Liégeois*, Le Scapel **1928**, XXIV, 690; Brucelles Méd. **1928**, XXVIII/29, 960. — *Llopis Felipe*, Hämophilie und ihre Behandlung. Johann Ambrosius Barth, Leipzig **1929**. — *Lobeck*, Frkf. Zt. f. Path. **1924**, XXX, 402. — *Lohmann A.*, Zahnheilk. **1928**, V. — *Looser*, D. Zt. f. Chir. **1920**, CLII, 210. — *Maendel*, Zt. f. Tub. XXXV, H. 3. — *Mansbacher W.*, Zt. f. Kind. **1928**, XLVI/4, 468. — *Mathez J. A.*, Revue méd. de la Suisse Romande **1929**, III. — *Maurer E.*, Zt. f. Kind. **1929**, S. 202. — *Mautner H.*, Wr. med. Woch. **1928**, XLI, 1287. — *Mayer M.*, Zahnärztl. Rdsch. **1928**, XV, 600. — *McCollum, Simmonds, Shiplei-Park*, J. of biol. chem. **1926**, LXX, 437; Am. j. of dis. childr. **1927**, XXXIII, 230. — *Mellanby E.*, Med. Res. Counc. Spec. Rep. **1919**, XXXVIII. — *Mellanby M.* and *Pattison C. L.*, Br. med. j. **1928**, XXXV/45, 1079; M. med. Woch. **1928**, XVII, 728. — *Mellanby, May* and *Lee Pattison*, Br. med. j. **1929**, 3545; Ref. Mon. f. Kind. **1929**, H. 2, S. 168. — *Mellanby E.* and *Surie Harrison*, J. of Phys. **1928**, LXV. — *Meyer L. F.* u. *Nassau E.*, Th. d. G. **1929**, H. 9, S. 412. — *Moll*, Wr. kl. Woch. **1928**, IX, 322. — *Moro H.*, Med. Kl. **1928**, XXVI, 1017. — *Mosenthal*, Med. Kl. **1928**, XXVI, 1028. — *Mouriquand, Bernheim, Puig*, Presse méd. **1928**, LVI, 887. — *Nassau E.*, D. med. Woch. **1928**, XXXVIII. — *Niekau B.*, Zt. f. Fortb. **1929**, Nr. 1, S. 1. — *Ochsenius K.*, Mon. f. Kind. **1929**, XLIII. — *Oeser*, Bl. Aquar. kde. **1927**, XXIII. — *Opitz*, Ver. f. inn. Med. u. Kind. Berlin, Sitzung vom 8. Juli **1929**, XXXV, 1687. — *Outhouse-Macy-Brekke*, J. of biol. chem. **1928**, LXXVIII, 129. — *Peemöller Fr.*, Strahlenther. **1929**, XXXIII/2, 338. — *Pfannenstiel*, Kl. Woch. **1927**, XLVIII, 2310; D. med. Woch. **1927**, 2104; M. med. Woch. **1928**, XXVI, 1113. — *Pfaundler*, M. med. Woch. **1927**, XVI, 659 und XVII, 721; **1928**, XXXIV, 1482; **1929**, XXXIV, 1437; Mon. f. Kind. **1928**, XL, 559. — *v. d. Plank*,

Ther. Mh., Vet.-med. **1928**, I, H. 8. — *Pohl*, Nachrichten d. Ges. Wiss. Göttingen. Math.-phys. Klasse **1926**, II, 185; Naturwiss. **1927**, XX, 433. — *Poulsson*, Biochem. J. **1928**, XXII, 135; Th. d. G. **1929**, H. 10, S. 471. — *Prados M.* u. *Suchy*, Kl. Woch. **1929**, Nr. 40, S. 1896. — *Prinke G.*, Kl. Woch. **1927**, XXXV, 1644. — *Putschar*, M. med. Woch. **1929**, XXIII, 982; Zt. f. Kind. **1929**, XLVIII, Nr. 2/3, S. 269. — *Rabl D.*, D. med. Woch. **1929**, II, S. 63. — *Rebel H. H.*, D. zahnärztl. Woch. **1928**, III, 97. — *Reinach O.*, Bl. f. Gesundheitsfürsorge **1927**/28, IV/5, 163; M. med. Woch. **1929**, XXXIV, 1441. — *Reyher P.*, A. f. Kind. **1927**, LXXXII, 305. — *Reyher P.* u. *Walkhoff E.*, M. med. Woch. **1928**, XXV, 1071. — *Rietschel, Zsegö, Prinke*, Med. Kl. **1928**, XXXV, 1343. — *Rodecurt M.*, Zt. f. Geb. u. Gyn. **1929**, XCIV/3, 784; M. med. Woch. **1929**, XXXIV, 1420. — *Rohmer P., Woringer P.* u. *Andersen*, Bull. Soc. Pédiatr. Paris **1928**, III, 128. — *Rosenbaum*, D. med. Woch. **1928**, XLI, 1744. — *Rosenheim* and *Webster*, Lancet **1927**, I, 306; **1927**, II, 622; **1927**, 440; Biochem. J. **1927**, XXI, 127 und 389; Nature (London), April **1928**; Biochem. J. **1928**, XXII, 763. — *Rosenow G.*, Med. Kl. **1928**, I, 14; Kl. Woch. **1927**, XXXIII, 1560. — *Roth O.*, Schweiz. med. Woch. **1928**, XXXVII, 929. — *Sachs F.*, Hess. Ärzteblatt **1927**, XIII, 200. — *Saenger*, Zbl. f. Gyn. **1927**, XXXIII, 2084. — *Sarvan M.*, Med. Pregled. **1928**, XI; M. med. Woch. **1929**, IX, 395. — *Schaferstein*, Wratschebnoje Djelo **1928**, IV; F. d. Ther. **1928**, XV. — *Scheer K.*, D. med. Woch. **1928**, II, 82; Med. Kl. **1928**, II, 59; M. med. Woch. **1928**, XV, 642; Strahlenther. **1929**, XXXI, 294; Med. Kl. **1928**, I, Nr. 1. — *Scheer K., Fuhrberg A., Koss A.*, A. f. Kind. **1928**, LXXXIV, 161. — *Scheer-Rosenthal*, Zt. f. Kind. **1927**, XLIV, 235 — *Scheunert A.* u. *Schieblich M.*, Kl. Woch. **1929**, XV, 699; XXI, 983. — *Schiff E.*, Erg. d. ges. Med. **1928**, XII, 59; Mon. f. Kind. **1921**, XXII, 46. — *Schippers J. G.*, Die Behandlung der Rachitis mit bestrahltem Ergosterin (Vitamin D). Ref. Zbl. f. Kind. **1928**, XXII, 623. — *Schittenhelm A.*, Kl. Woch. **1928**, Nr. 26, 1214—1220. — *Schittenhelm-Eisler*, Kl. Woch. **1928**, 1118; Zt. f. exp. Med. **1928**, LVIII, 645; Kl. Woch. **1929**, Nr. 41, S. 1911. — *Schmidtmann*, Verh. d. D. path. Ges. **1929**, I, 75 (ebenda Diskussion Röhsle, Schmorl, Aschoff, Fischer, Wasels, Hückel, Gg. B. Gruber, E. J. Kraus, Schmidtmann); Kl. Woch. **1929**, XXXVI, 1691; M. med. Woch. **1929**, XXXV, 1486 (ebenda Diskussion Handowsky, Holtz, Putschar, Bischoff, Hückel, Brühl, Gruber); Kl. Woch. **1929**, 8. Jahrg., Nr. 45, S. 2099. — *Schmorl*, Erg. d. inn. Med. **1909**, IV, 403; Kl. Woch. **1926**, I, 496. — *Schönen*, D. med. Woch. **1929**, XI, S. 436, 1692. — *Schönholz L.*, Kl. Woch. **1929**, XXVII, 1257. — *Schroeder*, Rev. médica de Hamb. **1925**, VI, 216. — *Schulten H.*, Kl. Woch. **1929**, Nr. 39, S. 1820. — *Schultz*, Zt. f. Kind. **1929**, XLVII, 449; A. f. Tierheilk. **1929**, LIX, 408. — *Schwaer*, Kl. Woch. **1929**, XXI, 1007. — *Schwalm E.*, Kl. Woch. **1929**, Nr. 42, S. 1941. — *Schwarz E.*, Zahnärztl. Rdsch. **1929**, Nr. 36, S. 1478 und Nr. 37, S. 1518. — *Scipiades E.*, Zbl. f. Gyn. **1924**, XLVIII, 1885; zit. nach *György*. — *Seckel*, M. med. Woch. **1927**, XXIX, 1258. — *Seel H.*, A. f. exp. Path. **1929**, CXL, 194; M. med. Woch. **1929**, XXXIV, 1413; A. f. exp. Path. **1928**, CXXVII, 212; **1928**, CXXVIII, 102. — *Selye*, Kl. Woch. IX, 428; **1928**, XXXIX, 1891; Krankheitsforsch. **1929**, VII/4, 289; Med. Kl. **1929**, Nr. 4, S. 167. — *Seyderhelm R.* u. *Tammann H.*, Kl. Woch. **1927**, XXV, 1177. — *Seyfarth G.*, M. med. Woch. **1928**, III, 155; D. A. f. kl. Med. **1928**, CLIX, I/2, 93. — *Shipley, Park, McCollum* and *Simmonds*, Am. j. of dis. childr. **1922**, XCI, 23. — *Sim Ki-Ay*, Cpt. r. de biol. **1928**, XCVIII/4, 276. — *Simmonds*, Am. j. of dis. childr. **1922**, XCI, 23. — *Simonnet-Tanret*, Presse méd. **1929**, I, 468. — *Soames* and *Leigh-Clare*, Biochem. J. **1928**, XXII, 522. — *Sobel-Claman*, Arch. of Paediatr. **1929**, XLVI, 1. — *Speelmann*, Medellingen van het Rijks Inst. voor pharmaco-therap. Onderzock. **1928**, XV. — *Starlinger W.*, D. med. Woch. **1927**, XXXVII, 1553. — *Stein H.*, Wr. med. Woch. **1929**, Nr. 19, S. 633. — *Stepp*, Pharm. Zbl. **1928**, XXXVII, 372. — *Stern, A.*, D. med. Woch. **1928**, XXXI, 1292. — *Sternberg M.*, Wr. kl. Woch. **1928**, XIX, 691. — *Steudel H.*, Kl. Woch. **1929**, XXII, 830. — *Stiner K.*, Schweiz. med. Woch. **1926**, XXXIX, S. 959. — *Stocké W.*, Experimentelle und klinische Untersuchungen der mit ultravioletten Strahlen behandelten Milch bzw. des bestrahlten Ergosterins (Vigantol). Inaug.-Diss. Münster i./W. **1928**. — *Stoelzner*, M. med. Woch. **1929**, XXII, 920. — *Strote H.*, Kl. Woch. **1928**, III, 114. — *Svenson-Möllerström*, Acta radiolog. (Stockholm) **1927**, VIII, 164. — *Takara M.*, Shindan to Chiryo **1929**, XVI/7, 920. — *Tammann H.*, Bruns' Beitr. **1928**, CXLII/1, 83 (ebenda Literatur). — *Tammann* u. *Hückel*, Kl. Woch. **1928**, XII, 571. — *Tiede-Reyher*, Natur-

wissensch. **1926**, XIV, 741. — *Ulrich O.*, Zt. f. Kind. **1928**, XLVII/1; Diskussionsbemerkung zu Wiskott A., M. med. Woch. **1928**, XXXIV, 1481; **1929**, XXXIV, 1433; Zt. f. Kind. **1929**, XLVII, 581. — *Urechia* u. *Popoviciu*, Cpt. r. de biol. **1928**, XCVII, 405. — *Vogt* (Münster), M. med. Woch. **1927**, XL, 1735. — *Vogt E.* (Tübingen), M. med. Woch. **1928**, XVII, 721; Kl. Woch. **1928**, XLI, 1941; Mon. f. Geb. **1928**, LXXX/2—3, 167; Med. Kl. **1928**, X, 385. — *Volckers H.* u. *Blum*, Med. Kl. **1927**, XXXVII, 1409. — *Vollmer H.*, Strahlenther. **1928**, XXVIII, 377; Zt. f. Kind. **1928**, XLV/3, 265; D. med. Woch. **1927**, XXXIX, 1634; Sitzung der 38. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde Budapest **1927**, LXXXII, 304. — *Wachtel M.*, M. med. Woch. **1929**, XXXVI, 1513. — *Wagner R.*, Wr. kl. Woch. **1928**, X, 348. — *Walkhoff O.*, Die Vitamine und ihre Bedeutung für die Entwicklung, Struktur und Widerstandsfähigkeit der Zähne gegen Erkrankungen. Meusser, Berlin **1929**. — *Walther*, Med. Kl. **1928**, XXXVI, 1398. — *Warkany J.*, Wr. med. Woch. **1928**, XXXIII, 1075; Zt. f. Kind. **1928**, XLVI/1; Wr. med. Woch. **1927**, XLVIII, 1633. — *Webster Th. A.* and *Bourdillon R. B.*, Biochem. J. **1928**, XXII, 1223; Nature (London) **1928**, CXXI, 502. — *Wenzel*, A. f. exp. Path. **1928**, CXXXVII, 1501. — *Wernstedt W.*, Svenska Läkartidningen **1929**, Nr. 39. — *Wiedow*, M. med. Woch. **1928**, 2, 1501. — *Wieland E.*, Zt. f. Kind. **1929**, XLVII, 643; Schweiz. Rdsch., Med. Praxis **1927**, 1/2. — *Wiener C.*, Mon. f. Kind. **1929**, XLV, H. 1. — *Windaus*, Chem. Ztg. **1927**, XII. — *Windaus* u. *Hess*, Nachrichten d. Wiss. Ges. Göttingen, Math.-phys. Kl. **1926**, 175; **1927**, H. 2. — *Windaus A.* u. *Holtz Fr.*, Nachrichten d. Ges. d. Wiss. zu Göttingen. Math.-phys. Kl. **1927**, II. — *Wiskott A.*, M. med. Woch. **1928**, XXXIV, 1445 (ebenda Diskussionsbemerkung Ullrich, Pfaundler, Hussler); M. med. Woch. **1929**, XXXIV, 1430. — *Wurzinger St.*, Kl. Woch. **1928**, XXXIX, 1859. — *Zoelch Ph.*, M. med. Woch. **1929**, XXXIV, 1420. — *Zoeller E.*, Zt. f. Kind. **1927**, XLIV, 517.

## Nachtrag.

Die noch folgenden, während der Drucklegung erschienenen Abhandlungen konnten aus drucktechnischen Gründen keine textliche Berücksichtigung mehr finden, sollen aber der Vollständigkeit wegen dem Literaturverzeichnis angefügt werden:

*Beumer H.*, Allgemeinübersicht über den Cholesterinhaushalt. M. med. Woch. **1930**, Nr. 5, S. 202. — *Bratusch A.* u. *Siegl J.*, Über Rachitisbehandlung mit bestrahlter Milch. Wr. kl. Woch. **1929**, Nr. 40, S. 1279. — *Collazo J. A.*, *Bubino P.* u. *Varela B.*, Knochenbildung und Wachstumsstörung bei der Hypervitaminose D. Ein Vergleich mit Rachitis und normalen Ratten. Virchows A. **1929**, CCLXXIV, H. 1. — *Demant M.*, Zur Vigantoldosierung. D. med. Woch. **1929**, Nr. 44. — *Fleischmann O.*, Ist die Ozaena eine Avitaminose? A. f. Ohr. **1929**, 122, S. 57. — *Freud P.*, Über therapeutische Versuche mit Vitophos. M. med. Woch. **1930**, Nr. 5, S. 184. — *Freund*, Vorstellung eines fraglichen Falles von Vigantolnephritis. M. med. Woch. **1929**, Nr. 46, S. 1947. — *Gugisberger H.*, Die exogene Beeinflussung des Placentarstoffwechsels. Ein Beitrag zur Prophylaxe der Rachitis. D. med. Woch. **1929**, Nr. 47, S. 1953. — *György P.*, Die besondere Stellung der subepiphysären Knochenschicht im Kalkstoffwechsel als eines leicht mobilisierbaren Knochenspeichers. Kl. Woch. **1930**, Nr. 3, S. 102. — *Hentschel*, Mitteilungen betreffs „bestrahlter Milch". M. Ges. f. Kind. 14. Nov. **1929**; Kl. Woch. **1930**, Nr. 2, S. 95 — *Herzenberg H.*, Studien über die Wirkungsweise des bestrahlten Ergosterins (Vigantol) und die Beziehungen der von ihnen gesetzten Veränderungen. B. z. path. Anat. **1929**, LXXXII, H 1. — *Laqueur Fr.*, Chemie der Vitamine und Hormone. Nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung. Kl. Woch. **1930**, Nr. 3, S. 97. — *Ludwig F.* u. *Ries I. F.*, Rot als Antagonist von Ultraviolett. Strahlenther. **1929**, 32, S. 772. — *Morawitz P.*, Hämophilieprobleme. Th. d. G. **1930**, H. 1, S. 1. — *Noel L. V.* u. *Dannemeyer F.*, Über eine mögliche Herstellung von hochgradig aktivem Ergosterin (Vitamin D aus Rohkaffee). Vorl. Mitt. Strahlenther. **1929**, XXXII, S. 769. — *Pfannenstiel* u. *Scharlau*, Vitaminbehandlung der experimentellen „Furunkulose". Ibid. Disk. M. med. Woch. **1929**, Nr. 50, S. 2114. — *Plath*, Wesentliche Besserung eines Falles von Knochentuberkulose durch Vigantolbehandlung. D. med. Woch. **1929**, II, S. 1886. — *Rosenbaum S.*, Die Strahlenbehandlung der Rachitis. Mon. f. Kind. **1929**, XLV, H. 3. — *Schultz Ottokarl*, Biologisehe Wertbestimmung von

Ergosterinen. Kl. Woch. **1930**, Nr. 2, S. 73. — *Thoenes*, Über den Einfluß des Vitamin D (Vigantol) auf den Stoffwechsel des rachitischen Organismus. Ibid. Disk. M. med. Woch. **1929**, Nr. 50, S. 2113. — *Varella B., Collazo J. A., Moreau J.* u. *Bubino*, Experimentelle Arteriosklerose im Verlaufe der Hypervitaminose D bei Kaninchen und Ratten. Virchows A. **1929**, CCLXXIV, H. 1. — *Vollmer H.*, Zum Problem der planmäßigen Rachitisbekämpfung in der Fürsorge. D. med. Woch. **1929**, Nr. 45. — *Warkany J.*, Über die Wirkungsweise des bestrahlten Ergosterins. Kl. Woch. **1930**, Nr. 2, S. 63; ferner Kl. Woch. **1929**, Nr. 48, S. 2262. — *Warkany J.* u. *Wasitzky A.*, Untersuchungen über den Kalkgehalt des Blutserums bei D-Hypervitaminose. Zt. f. Kind. **1929**, XLVIII, H. 4, S. 442. — *v. Wendt G.*, Ist das D-Vitamin eine einheitliche Substanz? Kl. Woch. **1930**, Nr. 4, S. 166.

# Bangsche Krankheit

## (Febris undulans).

Von Prof. Dr. **Kurt Poppe,** Rostock.

Mit dem Namen *Bang*sche Krankheit (Bangbakterien-Infektion) wird eine neuerdings auch beim Menschen festgestellte Infektionskrankheit bezeichnet, deren Ursache der *Bang*sche Bacillus, der Erreger des infektiösen Abortus des Rindes, ist. Das Krankheitsbild, das durch ein längere Zeit anhaltendes remittierendes oder intermittierendes Fieber gekennzeichnet ist, stimmt mit dem in gewissen Ländern vorkommenden Malta- oder Mittelmeerfieber[1] überein. Diese Ähnlichkeit zeigt sich auch darin, daß beide Erreger — das Bacterium abortus bovis (*Bang*) und das Bacterium melitense (*Bruce*) — in ihren Kultur- und biochemischen Eigenschaften sowie in serologischer Beziehung kaum zu trennen sind. Nach der Art der Infektionsübertragung besteht der Unterschied, daß das Mittelmeerfieber von der Ziege seinen Ausgang nimmt (Febris undulans caprina); die *Bang*sche Krankheit hingegen durch das Rind (Schwein), nachweislich aber nicht durch die Ziege übertragen wird (Febris undulans bovina). Als *Bang*sche Krankheit würden dann nur die Krankheitszustände beim Menschen anzusehen sein, bei denen eine Infektion durch Ziegen mit Sicherheit auszuschließen ist. Da *B. Bang* (Kopenhagen) diese Infektion zuerst beim Rind beschrieben und den Erreger ermittelt hat, so ist die Bezeichnung *Bang*sche Krankheit zu rechtfertigen (vgl. *Hodgkin*sche Krankheit, *Weil*sche Krankheit u. a.).

Entsprechend dieser Begriffsabgrenzung befassen sich die weiteren Ausführungen nur mit dem durch *Bang*sche Bakterien veranlaßten undulierenden Fieber des Menschen. Das auf Ziegen zurückzuführende Mittelmeerfieber kann nur in einigen wesentlichen Punkten vergleichsweise berührt werden. Hinsichtlich des Mittelmeerfiebers ist auf die zusammenfassende Darstellung von *Lustig* und *Vernoni* im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von *Kolle-Kraus-Uhlenhuth* (3. Auflage, IV, S. 511) zu verweisen. Auch auf die *Bang*-Infektion des Rindes kann nur beiläufig eingegangen werden, so daß auf die zusammenfassende Abhandlung über den infektiösen Abortus des Rindes von *Poppe* im gleichen Handbuch (VI, S. 693) hinzuweisen ist.

---

[1] Das sog. Maltafieber kommt nicht nur auf der Insel Malta, sondern auch in den übrigen Mittelmeerländern, in Asien, Nord- und Südafrika, Nord- und Südamerika vor. Es empfiehlt sich daher, anstatt der einseitigen Benennung Maltafieber die allgemeinere Bezeichnung Mittelmeerfieber zu gebrauchen.

## Vorkommen und Verbreitung.

Das Vorkommen der *Bang*schen Krankheit beim Menschen ist früher in Abrede gestellt und dieser ablehnende Standpunkt damit begründet worden, daß Erkrankungen des Menschen bei dem häufigen Auftreten des infektiösen Abortus des Rindes und der durch den Genuß roher Milch gegebenen Infektionsmöglichkeit hätten öfters beobachtet werden müssen (*Skarić*).

Die ersten Fälle sind in den Vereinigten Staaten (1911) festgestellt worden. Es handelte sich um Kinder, die mit roher Milch ernährt wurden und adenoide Wucherungen, vergrößerte Tonsillen, Rachitis zeigten. Durch Agglutination und Komplementbindung oder durch Meerschweinchenimpfung wurden als Ursache der Erkrankung Bangbakterien nachgewiesen (*Mohler* und *Traum, Larson* und *Sedgwick, Nicoll* und *Pratt, Ramsey, Cooledge*). Größere Beweiskraft haben die bei Erwachsenen ermittelten Fälle von Bang's disease, von denen in den Jahren 1924—1928 eine größere Zahl in den Vereinigten Staaten beschrieben worden ist (*Keefer, A. C. Evans, Carpenter, Hardy, Francis*). Sichergestellte Fälle von *Bang*scher Krankheit sind ferner ermittelt worden:

In den Vereinigten Staaten von *Carpenter* und *Merriam, Grunert, Huddleson, Moore* und *Carpenter, Hull* und *Black* u. a.;
in Südafrika von *Bevan, Duncan, de Korte*;
in Niederländisch-Indien von *Kirschner* und *Kunst*;
in Spanien von *Moregas* und *Gracia*;
in Italien (Mittelmeerfieber!) von *Bastai, Ficai* und *Alessandrini, Favilli, Manzini, Messieri, Michali, Vernoni, Viviani* u. a.;
in Frankreich von *Giraud*; *Ledoux* und *Clerc, Césari, Cadeot* u. a.;
in England von *Bamforth, Manson-Bahr* u. a.;
in der Schweiz von *Gräub, Frei, Löffler, Bornand*;
in den Niederlanden von *van der Hoeden*;
in Rußland von *Makkawejsky*;
in Polen von *Legezynski*;
in der Tschechoslowakei von *Zach*;
in Schweden von *Järpe, Ehrström*;
in Dänemark von *M. Kristensen, Andersen, Gaarde, Sjoerslev, J. P. Jensen, Kristensen* und *Per Holm* u. a.

Die größte Zahl von Fällen haben *M. Kristensen* sowie *M. Kristensen* und *Per Holm* in Dänemark mitgeteilt, die innerhalb 20 Monaten (1. April 1927 bis 1. Dezember 1928) 500 Patienten mit specifischer Agglutination ermittelten, die an typischem undulierendem Fieber erkrankt waren. Außer in Dänemark ist eine Zunahme der Infektion unter anderm in Frankreich und in Schweden (*Kling*: 73 Fälle 1927/28) festzustellen, wo die *Bang*sche Krankheit häufiger als Paratyphus und fast ebenso häufig wie der Unterleibstyphus ist (Monatsberichte der Hygienesektion des Völkerbundes 1928). Auch aus den Vereinigten Staaten liegen Mitteilungen vor, daß die *Bang*sche Krankheit im Zunehmen begriffen ist: *Hardy* berichtet über 83 Erkrankungen im Staate Iowa 1927/28, *Francis* über 354 Fälle in 31 Staaten; nach verschiedenen Angaben sollen in den Vereinigten Staaten 1926 nur wenig Fälle, 1927 über 100 und in den ersten Monaten 1928 über 350 Erkrankungen vorgekommen sein. In England, wo der infektiöse Abortus des Rindes in gewissen Gegenden stark verbreitet ist, scheint die *Bang*-Infektion beim Menschen hingegen verhältnismäßig selten zu sein. In Nordafrika, wo der infektiöse Abortus beim Rinde nicht vorkommt, ist bisher auch die *Bang*sche Krankheit beim Menschen nicht festgestellt, vielmehr sind nur solche Infektionen

beobachtet worden, die auf Ziegen zurückzuführen waren (echtes Mittelmeerfieber).

In Deutschland und Österreich sind seit dem Jahre 1926 ebenfalls eine Anzahl von diagnostisch sichergestellten *Bang*-Infektionen beim Menschen beschrieben worden:

1926: von *Kreuter, Steinert*;

1927: von *Dietel, Veilchenblau*;

1928: von *Bürger* (25 Fälle), *Bürger* und *Habs, Hegler, Spengler* (*Wiltschke*), *Prausnitz* (13 Fälle), *Poppe* (11 Fälle), *Curschmann*;

1929: von *Bock, Carstens, Fleischmann* und *Raddatz, Habs, Kohlmann, Meyer, R. Müller, Nagorsen, Poppe* (insgesamt 25 Fälle), *Rimpau* und *Steinert, Rosin* und *Elkeles, Silberstein, Stresow, Urbach, Weigmann* (57 Fälle).

Diese Feststellungen in den verschiedensten Ländern, die durch genaue klinische Beobachtungen, meist auch Ermittlung der Infektionsweise, durch serologische und bakteriologische Untersuchung sichergestellt sind, zeigen, daß die *Bang*sche Krankheit auch für den Menschen nicht ohne Bedeutung ist. Die Zahl der in Deutschland bisher nachgewiesenen Fälle ist aber nicht so groß, daß zu einer Beunruhigung Veranlassung vorliegt.

Als Ursache der Bangbakterien-Infektion des Menschen kommt in der Mehrzahl der Fälle das infizierte Rind in Betracht. Die Übertragung erfolgt entweder unmittelbar durch Berührung mit infizierten Tieren (Ablösung der Placenta, Ausräumung, Geburtshilfe) oder mittelbar durch infizierte rohe Milch oder Milchprodukte, die aus roher Milch infizierter Tiere hergestellt sind. Außer dem Rind scheint als Infektionsvermittler das Schwein eine gewisse Rolle zu spielen. Aus den Vereinigten Staaten, wo die Bangbakterien-Infektion beim Schweine nachweislich häufiger vorkommt als in Europa, liegen zahlreiche Beobachtungen vor, wonach geschlachtete Schweine zu Infektionen des Menschen Anlaß gegeben haben. Auch Schafe sind als Infektionsquelle ermittelt worden (*Cadeot, Césari*). Die Frage, ob Ziegen die Infektion in maltafieberfreien Ländern übertragen, bedarf weiterer Klärung. Schließlich ist die Vermutung ausgesprochen worden, daß bei Krankheitsfällen von Förstern vielleicht das Wild als Ursache in Betracht kommen könnte (*Katsch*). Die Möglichkeiten der Übertragung sind damit sicher noch nicht erschöpft. Weitere Ermittlungen sind notwendig über die als Überträger in Frage kommenden Tiere oder tierischen Produkte sowie über sonstige Umstände, die für die Übertragung der Erreger auf den Menschen von Bedeutung sind.

Die Natur des im eigentlichen Sinne als tierpathogen anzusehenden *Bang*schen Bacillus erklärt es, daß bestimmte Kreise, die mit infizierten Tieren umzugehen haben, besonders gefährdet sind. Die *Bang*sche Krankheit ist daher als eine Berufskrankheit gewisser Berufsstände anzusehen. Die Kasuistik zeigt, daß die verschiedenen Arten des landwirtschaftlichen Berufs hinsichtlich der Gefährdung an erster Stelle stehen. Unter den von *M. Kristensen* und *Per Holm* näher geprüften 500 Fällen waren 232 Landwirte und mit der Landwirtschaft in Verbindung stehende Berufe; *Weigmann* ermittelte unter 38 Patienten 17, *Poppe* unter 22 Fällen 15 Personen, die in landwirtschaftlichen Betrieben tätig waren. Nächstdem gehören die Tierärzte zu den durch die *Bang*-Infektion

gefährdeten Berufskreisen. Infektionen von Tierärzten sind in den letzten Jahren etwa 25 in Deutschland, Österreich und in der Schweiz bekannt geworden (*Poppe*). Die meisten Fälle sind in Süddeutschland (*Ernst, Steinert, Dietel, Kreuter, Veilchenblau, Rimpau* und *Steinert, Bock, v. Ostertag*) festgestellt, Einzelfälle auch in Norddeutschland von *Poppe, Meyer, Weigmann,* in Österreich von *Spengler* (*Wiltschke*) und *Urbach,* in der Schweiz von *Gräub, Roux, Löffler, Frei* ermittelt worden. Bei Schlächtern und Personen, die mit geschlachteten Tierkörpern zu tun haben, scheinen Infektionen mit Bangbakterien ebenfalls öfters vorzukommen. In den Vereinigten Staaten sind Infektionen bei Schlächtern und Arbeitern in Schlächtereibetrieben (packing house workers) häufiger beobachtet worden (*Duncan, Gage* und *Gregory, Hardy*); aus Deutschland, der Schweiz, Frankreich sind neuerdings ebenfalls Krankheitsfälle bei Schlächtern mitgeteilt worden, die dem Anschein nach auf Arbeiten mit geschlachteten Tieren zurückzuführen sind (*Curschmann, Hirsch, Bornand, Frei, Césari*). Schließlich sind Infektionen, die meist auf dem Genuß roher infizierter Milch beruhen, bei Personen der verschiedensten Berufsstände ermittelt worden; darunter finden sich häufiger in Molkereien oder Meiereien beschäftigte Personen, Bäcker, Handwerker, Ärzte, Studenten u. a. Laboratoriumsinfektionen, die beim Arbeiten mit dem Bacterium melitense nicht selten vorkommen, sind einigemal beobachtet worden (*Huddleson, Frei, Zach*), ebenso Infektionen von Tierärzten bei Impfungen mit lebenden Erregern (*Frei*).

Die Kasuistik der bisher beschriebenen Fälle zeigt, daß Männer häufiger erkranken als Frauen, u. zw. ergibt sich folgendes Verhältnis der erkrankten Männer zu den Frauen: In den Vereinigten Staaten nach *Hardy* 63 : 20, in Schweden nach *Kling* 46 : 18, in Dänemark nach *Kristensen* und *Per Holm* 391 : 109, davon 58% auf die männliche Landbevölkerung (*Kristensen* 1928: 166 : 56), in Deutschland nach *Weigmann* 27 : 11, nach *Poppe* 23 : 2. Auffällig ist, daß Erkrankungen bei Kindern ähnlich wie beim eigentlichen Maltafieber selten sind und unter 4 Jahren, trotzdem bei Kleinkindern durch den Milchgenuß sicher eine Infektionsgefahr besteht, nicht vorzukommen scheinen. Bei Männern sind die meisten Infektionen im Alter von 15 bis 40 Jahren, am häufigsten zwischen dem 25. und 30. Jahr festgestellt worden, während bei Frauen dieser Unterschied in den Altersklassen nicht besteht (*Kristensen* und *Per Holm*).

Aus der Verteilung der Krankheitsfälle ergibt sich, daß entsprechend der Gefährdung durch den Beruf die Mehrzahl der Fälle bei der Landbevölkerung beobachtet wurde. Von den von *Kristensen* und *Per Holm* in Dänemark ermittelten 500 Patienten wohnten 354 auf dem Lande und 146 in den Städten (davon 72 in Kopenhagen). Aus den Angaben von *Weigmann* ist betreffs Berufszugehörigkeit zu schließen, daß es sich bei der überwiegenden Zahl der Fälle um Landbewohner gehandelt hat; die von *Poppe* mitgeteilten 25 Fälle betreffen 2 Patienten aus Großstädten, 4 aus Kleinstädten und 19 vom Lande. Bei der städtischen Bevölkerung kommt fast ausschließlich die Ansteckung durch Milch, bei der Landbevölkerung sowohl diese, als auch die unmittelbare Infektion durch Umgang mit infizierten Tieren in Betracht. Die Milchinfektionen stehen in beiden Fällen aber an erster Stelle. Nach den Ermittlungen von *Kristensen* und *Per*

*Holm* waren die mutmaßliche Ansteckungsquelle das infizierte Rind in 94, die Milch in 151 Fällen, beide Möglichkeiten in 26 Fällen, während in 73 Fällen keine bestimmte Ansteckungsquelle zu ermitteln war.

Nach den bisherigen Beobachtungen hat die *Bang*sche Krankheit in den letzten Jahren an Ausbreitung zugenommen. Diese Tatsache muß anerkannt werden, wenn auch zuzugeben ist, daß manche unter Fieber verlaufende unbestimmte Infektionskrankheit beim Menschen früher nicht als *Bang*-Infektion erkannt worden ist. Die in den letzten Jahren durchgeführten planmäßigen Untersuchungen aller *Widal*-Proben und sonstiger Blutproben von fieberhaft erkrankten Menschen mit nicht geklärter Ätiologie haben gezeigt, daß die Bangbakterien-Infektion doch häufiger beim Menschen vorzukommen scheint, als bisher angenommen wurde. Die Bestätigung dieser Annahme ist erbracht worden durch die Untersuchungen von *Carpenter, Boak* und *Chapman* in den Vereinigten Staaten (4050 und 955 Blutproben mit 7·3 und 2·4% positiven Ergebnissen), von *Kristensen* und *Per Holm* in Dänemark (4623 Patienten mit 500 positiven Ergebnissen), von *van der Hoeden* in Holland (23 Fälle), in Deutschland von *Poppe* (25 Fälle), *Prausnitz* (13 Fälle), *Weigmann* (57 Fälle), *R. Müller* (6 Fälle). Die zunehmende Bedeutung der *Bang*schen Krankheit für den Menschen ergibt sich auch aus der Zahl der im gleichen Zeitraum festgestellten Typhus- und Paratyphuserkrankungen. Nachdem in Dänemark die Anzeigepflicht für die *Bang*sche Krankheit Ende 1927 eingeführt wurde, sind im ersten Vierteljahr 1928 allein 62 Fälle festgestellt worden gegen 27 Typhus- und 19 Paratyphuserkrankungen, im Staate Iowa in den Vereinigten Staaten 1927/28 im gleichen Zeitraum 105 *Bang*- gegen 88 Typhus- und Paratyphus-Infektionen.

Es scheint sich also auch hinsichtlich der *Bang*schen Krankheit die Beobachtung beim Mittelmeerfieber, das ebenfalls an Ausbreitung zugenommen hat (*Lustig* und *Vernoni*), zu bestätigen. Ein noch nicht gelöstes Problem ist, ob die Bangbakterien eine größere Virulenz für den Menschen erlangt haben, oder ob der Mensch empfänglicher für diese Infektion geworden ist. Die weitere Forschung und klinische Beobachtung wird zu beweisen haben, ob der Ausspruch, den *Nicolle* über das Maltafieber getan hat, „une maladie d'avenir", auch für die *Bang*sche Krankheit im eigentlichen Sinne Geltung hat.

## Ätiologie.

Der Erreger der *Bang*schen Krankheit, das Bacterium abortus infectiosi bovis, wurde 1896 von *B. Bang* und *Stribolt* (Kopenhagen) gefunden und näher beschrieben. Das Bacterium abortus (*Bang*) ist eine sehr kleine unbewegliche Bakterienform von kokkenähnlichem Aussehen (daher von *Bruce* als Mikrokokkus bezeichnet) und wechselnder Größe (1—2 $\mu$). Die Färbung gelingt mit allen Bakterienfarbstoffen; Carbolthionin, Carbol- und Boraxmethylenblau sowie die *Giemsa*- und *Leishman*-Färbung sind besonders brauchbar; die Bangbakterien sind gramnegativ.

Die Züchtung der Bangbakterien bereitet einige Schwierigkeit. Die erste Reinzüchtung gelang *B. Bang* mittels Schüttelkultur in Serumgelatineagar. Als brauchbare Nährböden werden Peptonagar mit Zusatz von 1% Traubenzucker und 1% Glycerin oder 3—5%iger

Glycerinagar ($p_H$ 7·5), Leber- oder Milzagar mit 1% Traubenzucker (*Huddleson*) verwendet. Von flüssigen Nährböden eignen sich Rindfleischbouillon mit $^1/_2$% Traubenzucker und $^1/_2$% Glycerin, Leberbouillon sowie flüssige Nährböden mit Zusatz von Serum oder Amnionflüssigkeit und Traubenzucker. Von Bedeutung ist, daß die Bangbakterien aus dem infizierten Organismus oder aus Material weder unter aëroben noch unter anaëroben Bedingungen zu züchten sind. Dieses eigenartige Verhalten war bereits *B. Bang* bei seinen ersten Züchtungsversuchen aufgefallen, der feststellen konnte, daß in erstarrten Nährböden die Entwicklung nur unterhalb der Nährbodenoberfläche in Form eines charakteristischen Zonenwachstums eintrat, woraus zu schließen war, daß dieser Erreger eine besondere Sauerstoffspannung benötigt. Weitere Feststellungen haben ergeben, daß erhöhte Kohlensäure- oder verminderte Sauerstoffspannung das Wachstum der Bangbakterien begünstigen. Eine Atmosphäre mit 10% Kohlensäure (*Huddleson*) oder die symbiotische Züchtung mit Koli- oder Subtiliskulturen in luftdicht verschlossenen Gefäßen (*Nowak, Th. Smith* und *Fabyan*) oder auch das Einleiten von Leuchtgas in die beimpften Schrägagarröhrchen (*Ehrlich*) haben sich für die Züchtung der ersten Generation als geeignet erwiesen. Nachdem die aus Körpermaterial gezüchteten Stämme mehrere Generationen unter verringerter Sauerstoffspannung gewachsen sind, erlangen sie die Fähigkeit, auch unter gewöhnlichen Luftspannungsverhältnissen wie aërobe Bakterien zu wachsen. Ein unterschiedliches Verhalten zeigen die Melitensisbakterien in dieser Beziehung insofern, als diese schon in erster Generation unter gewöhnlichen aëroben Züchtungsverhältnissen zur Entwicklung kommen. Die optimale Temperatur für die Züchtung ist 37° C; nach 3—6 Tagen entstehen bläuliche punktförmige Oberflächenkolonien, die allmählich an Größe zunehmen und später einen etwas dunkleren Farbenton zeigen. In seinem biochemischen Verhalten zeigt der *Bang*sche Bacillus keine besonderen Unterscheidungsmerkmale; eine Vergärung von Kohlenhydraten und mehrwertigen Alkoholen oder Säurebildung findet nicht statt; in flüssigen Kulturen (Lackmusmolke) wird Alkali gebildet, so daß die Bakterien der Melitensis-Abortusgruppe als Bacterium alcaligenes melitense und Bacterium alcaligenes abortus bezeichnet worden sind. Unterschiede in den Kultureigenschaften der Bangbakterien vom Menschen und der vom Rinde stammenden bestehen nicht (*Carpenter, A. C. Evans, Kristensen* und *Per Holm, Poppe*). Ein unterschiedliches Verhalten haben *Kristensen* und *Per Holm* im Verhalten gegenüber Methylviolett und Thionin festgestellt: die Entwicklung der Rinder- und Menschenstämme wird auf Leberagar mit Zusatz von Methylviolett (1 : 37.500) nicht gehemmt, während Thionin (1 : 75.000) Wachstumshemmung gab; Melitensis- und Schweinestämme verhalten sich umgekehrt.

Die Widerstandsfähigkeit der Bangbakterien gegen äußere Einflüsse ist erheblich. Im Uterus infizierter Rinder, im entleerten Uterusexsudat, in infizierten Placenten bleiben sie 5 und mehr Monate, auch in getrocknetem Zustand bis zu 3 Monaten lebensfähig. Gegenüber höheren Temperaturen sind die Bangbakterien dagegen wenig widerstandsfähig: bei 65° C erfolgt Abtötung nach 5—10, bei 60° C nach 10—15, bei 55° C nach 25—30 Minuten. Von Kresolseifenlösung (5%) werden sie nach 30 Minuten, von Carbolsäure (3%) nach 100 Minuten, von Formalin (2·5%) nach 50 Minuten, von Kalkmilch 1 : 20 nach $3^1/_2$ Stunden, von Chlorkalkmilch 1 : 20 nach 80 Minuten abgetötet (*Zwick* und *Wedemann*).

Pathogenität besteht für Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäuse. Zu einer eigentlichen Impfkrankheit kommt es aber selbst nach Einverleibung großer Bacillenmengen nicht; die geimpften Tiere überstehen die Infektion meist ohne Schaden. Trächtige Kaninchen und Meerschweinchen abortieren nach der Impfung in etwa der Hälfte der Fälle. Für den Nachweis der Bangbakterien ist das Meerschweinchen besonders geeignet, bei dem nach subcutaner, besser intraperitonealer Impfung eine charakteristische chronische Infektion zustandekommt mit Vergrößerung der Milz, Leber und Lymphknoten, Nierenentzündung,

bei männlichen Tieren Atrophie der Hoden und Nebenhoden, manchmal mit Absceßbildung; in den charakteristischen kleinsten tuberkelähnlichen Herden in Milz, Leber, Niere sind die Bangbakterien nachzuweisen. Die Lebensdauer der in infizierten Versuchstieren nachweisbaren Bakterien ist eine recht beträchtliche; aus der Milz vom Meerschweinchen sind Bakterien bis 67 Wochen, beim Affen bis 13 Wochen, beim Kaninchen bis 9 Wochen nach der Infektion gezüchtet worden (*Fabyan*).

Die Virulenz der *Bang*-Stämme für Versuchstiere ist verschieden und geht bei der Weiterzüchtung bald verloren. Stämme vom Schwein sollen virulenter sein als Rinderstämme (*Hadley* und *Beach, Schroeder* und *Cotton*), ebenso Stämme vom Menschen (*Th. Smith, Carpenter, McNutt*). Eine besondere Virulenz konnte von *Kristensen* und *Per Holm* bei den dänischen Stämmen, von *Poppe* bei den deutschen, aus erkrankten Menschen gezüchteten Stämmen nicht festgestellt werden. Die Virulenz der menschlichen Bangbakterien für das Rind und die Übereinstimmung dieser Stämme in ihren pathogenen Eigenschaften mit echten Rinderstämmen ist von *A. C. Evans, Carpenter* und *Merriam* sowie von *O. Bang* bestätigt worden durch Infektionsversuche an tragenden Rindern, die abortierten mit Nachweis der Bangbakterien im Foetus, in der Placenta und in der Milch.

## Infektion und Pathogenese.

Die Infektion des Menschen nimmt in der Regel ihren Ausgang von Rindern, die mit dem Erreger des infektiösen Abortus, dem *Bang*schen Bacillus, behaftet sind, und kommt zustande auf alimentärem Wege (enterale Infektion) oder durch Berührung mit infizierten Tieren (cutane Infektion). Die Möglichkeit zur Infektion ist gegeben durch die große Verbreitung des Rinderabortus, der nach Ergebnissen der Blutuntersuchung schätzungsweise in 20% der Rinderbestände vorkommt.

Die alimentäre Infektion erfolgt fast ausschließlich durch rohe Milch oder Milchprodukte, die aus Rohmilch hergestellt werden (Sahne, Butter, weißer Käse, Milchspeisen, Eiscreme u. a.). Eine große Zahl der infizierten Kühe scheidet den Erreger vorübergehend oder längere Zeit mit der Milch aus und kann infolgedessen als Infektionsüberträger eine Rolle spielen. Bangbakterien wurden nachgewiesen in der Milch von infizierten Kühen (Blutuntersuchung positiv) in 21 und 41% der untersuchten Proben in Deutschland (*Zwick* und *Krage, Winkler*), in 35% in der Schweiz (*Pfenninger*), in 27 und 28% in Dänemark (*Thomsen, O. Bang* und *Bendixen*), in 34% in England (*Sheather*), in 21—47% in den Vereinigten Staaten (*Fitch* und *Lubbehusen, Cotton, Cooledge, Barger* und *Hayes*). Die Menge der mit Milch ausgeschiedenen Bangbakterien kann nicht unbeträchtlich sein (nach *A. C. Evans* bis zu 50.000 im Kubikzentimeter). Auch in der Milch von anscheinend gesunden Kühen und in der Marktmilch wurden Bangbakterien in 4—32% der untersuchten Proben gefunden (*Hetz, Schroeder, Pröscholdt, Evans, van der Hoeden, Klimmer* und *Haupt* u. a.). Die Ausscheidung der Bakterien mit der Milch findet dabei statt sowohl bei Tieren, die abortiert haben, als auch bei solchen, bei denen Anzeichen für eine Infektion nicht vorliegen. Die Latenz der Infektion spielt auch beim Rinde eine große Rolle, da die Bakterien im Euter und in den Euterlymphknoten

sich jahrelang halten können. Die Möglichkeit der Übertragung der Bakterien mit der Milch auf den Menschen kann aber keine große sein, sonst müßten viel mehr Fälle von *Bang*scher Krankheit festgestellt werden. Versuche am Menschen haben gezeigt, daß die Aufnahme von Bangbakterien durch nachweislich infizierte Milch nicht in jedem Falle zur Infektion führt (*Cooledge, Koegel*). Die Übertragung der Erreger durch Milchprodukte, die aus nichterhitzter Milch hergestellt sind (Sahne, weißer Käse, Eiscreme) ist in einigen Fällen erwiesen. Die Butter scheint nach den Untersuchungen von *van der Hoeden* eine Ausnahme zu machen, weil ihre $p_H$-Zahl unter 5·0 liegt und niedrige $p_H$-Zahlen die Bangbakterien schädigen sollen. Ob andere nicht mit Milch hergestellte Nahrungsmittel, ähnlich wie beim Maltafieber, und ob unter Umständen der Harn infizierter Tiere als Infektionsvermittler für den Menschen eine Rolle spielen können, ist nicht geklärt.

Die Kontaktinfektion erfolgt durch Berührung mit Kühen, die abortiert haben. Da infizierte Tiere virulente Bakterien in großen Mengen mit der abortierten Frucht und dem Lochialsekret ausscheiden und im Uterus sogar monatelang beherbergen können (*B. Bang*), so besteht eine erhebliche Infektionsmöglichkeit. Die Gefahr der Kontaktinfektion kann aber nicht groß sein, weil die festgestellte Zahl der Krankheitsfälle bei gefährdeten Personen (Tierärzte, Landwirte, Stallpersonal) im Vergleich zur Ansteckungsmöglichkeit klein ist. Dabei ist zu bedenken, daß im Uterus sicher vollvirulente Bakterien in großer Menge vorhanden sind. Daß eine Infektion durch die intakte Haut möglich ist, ergibt sich aus der Feststellung am Meerschweinchen, bei dem diese Infektion leicht gelingt. Die Subcutaninfektion ist ebenfalls möglich, wie ein von *Frei* mitgeteilter Fall bei einem Tierarzt beweist, der sich mit der Impfnadel bei der Impfung mit lebenden Erregern infiziert hatte.

Ob außer der enteralen und cutanen Infektion andere Ansteckungsmöglichkeiten für den Menschen in Betracht kommen, ist noch nicht erwiesen. Im Vergleich zum Mittelmeerfieber wäre an Schleimhautinfektionen (Conjunctiva, Nase, Tonsillen, Geschlechtsorgane) zu denken. Eine unmittelbare Übertragung von Mensch zu Mensch ist noch nicht beobachtet worden; ein Fall einer Kontaktinfektion vom Mann auf eine Frau wird allerdings berichtet (*Hardy*), ohne bisher von anderer Seite Bestätigung gefunden zu haben.

Um den Zusammenhang der menschlichen Krankheit mit dem infizierenden Tier zu klären, scheint es notwendig, in jedem Fall der Infektionsquelle nachzugehen und durch Untersuchung von Blut- und Milchproben die Tiere zu ermitteln, die nachweislich als Krankheitsüberträger anzusehen sind. Aus der Übersicht auf S. 409 ergibt sich, daß der unmittelbare Zusammenhang mit einer infizierten Kuh durch die serologische Untersuchung erbracht werden konnte (Milchinfektion: Fall 2, 5 und 7, Kontaktinfektion: Fall 4).

Über das gehäufte Auftreten von *Bang*-Infektionen liegen einige Angaben vor. *Ficai* und *Alessandrini* haben über eine kleine Epidemie von 16 Fällen, davon 7 Erkrankungen in der Familie des Gutsbesitzers, berichtet, die auf eine abortusinfizierte Kuh zurückzuführen war. *Favilli* hat eine Epidemie von 35 Fällen, von denen 22 auch serologisch gesichert wurden, in einer Gegend ermittelt, wo Maltafieber nicht vorkommt. *Ward* hat beobachtet, daß von 500 Schülern eines College, die Milch in rohem Zustand genossen hatten, 14 an *Bang*-Infektion erkrankten, wobei sich nachträglich herausstellte, daß von den 20 Milchkühen des College 10 positive Agglutinationswerte zeigten und 3 Bangbakterien mit der Milch ausschieden (*Moore*).

Zusammenhang der *Bang*-Infektion des Menschen mit dem infizierten Tier (*Poppe*).

| | Untersuchungsmaterial | Agglutination mit | | | Meerschweinchen-Impfung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Bruc. abortus | Bruc. hominis | Bruc. melitensis | |
| 2. Diener G. . . . . | Blut | 6400 | 3200 | | |
| Kuh . . . . . | Blut | 3200 | 3200 | 3600 | |
| | Milch | 40 | 40 | 20 | negativ |
| 4. Landwirt B. . . . . | Blut | 800 | 800 | 400 | |
| Kuh . . . . . | Blut | 800 | 800 | 400 | |
| | Milch | – | – | – | negativ |
| 5. Schnitter T. . . . . | Blut | 800 | 1600 | 400 | |
| Kuh . . . . . | Blut | 200 | 200 | 50 | |
| | Milch | – | – | – | negativ |
| 7. Landwirt K. . . . . | Blut | 1600 | 1600 | 400 | positiv |
| Kuh . . . . . | Blut | 400 | 200 | 200 | |
| | Milch | – | – | – | negativ |

Nach den bisher vorliegenden Beobachtungen ist noch nicht zu beurteilen, welcher Infektionsart — der direkten oder der indirekten — der hauptsächliche Anteil an der Verbreitung der Krankheit zukommt. Es muß jedoch als festgestellt angesehen werden, daß die Bangbakterien keine große Pathogenität für den Menschen besitzen und daß anscheinend nur massive Infektionen oder längere Zeit hindurch aufgenommene Bakterien bei besonders exponierten und disponierten Personen zur Erkrankung führen. Die gleichen Verhältnisse finden sich beim Rind, wo ein gewisser Prozentsatz trotz sicherer Infektionsmöglichkeit oder bei Impfung mit lebenden Erregern nicht infiziert wird. Die verschiedene Empfänglichkeit spielt hierbei wie bei vielen Infektionskrankheiten die ausschlaggebende Rolle. Demzufolge ist es auch nicht verwunderlich, daß die künstliche Infektion von Menschen mit lebenden Bangbakterien keine Erkrankung zur Folge gehabt hat, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß ältere Laboratoriumskulturen benutzt wurden (*Nicolle, Burnet* und *Conseil, Koegel*). Die Virulenz der Bakterien im natürlichen Substrat, vor allem im Exsudat der Abortuskuh, vielleicht auch in der Milch, dürfte wesentlich größer sein und bei empfänglichen Personen von Fall zu Fall eine Infektion auslösen. Manche Fragen hinsichtlich der Entstehung der Krankheit harren noch der Klärung: verschiedene Virulenz der Bangbakterien in den einzelnen Ländern, Ursache der verschiedenen Empfänglichkeit des Menschen trotz stattgehabter Infektion, Begünstigung des Haftens der Infektion durch besondere Umstände, anergische Phasen, durch Konstitution und Kondition.

Außer der Infektion mit klinischen Erscheinungen kommt beim Menschen wie beim Rind noch eine symptomlose (ruhende) Infektion vor. Darunter fallen die Personen, die, ohne die geringsten Krankheitserscheinungen zu zeigen, im Blut erhebliche Mengen von Antikörpern gegen Bangbakterien aufweisen. Diese Infektion ohne Erkrankung, die auch beim Maltafieber als symptomlose Form bekannt ist (*Shaw*), kann für eine später aus anderem Anlaß manifest werdende *Bang*-Infektion von Bedeutung sein (*Dietel, Steinert*). Die Feststellungen von *Kirschner* und *Kunst, Poppe, Schumann, Spengler, Schwarz,* die positive Blut-

werte bei gesunden Personen in gefährdeter Umgebung ermittelt haben, weisen ebenfalls darauf hin, daß der symptomlosen Infektion bei Entstehung der *Bang*schen Krankheit Beachtung zu schenken ist.

## Krankheitsbild.

Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch ein längere Zeit anhaltendes remittierendes oder intermittierendes Fieber bei relativem Wohlbefinden. Das täglich remittierende Fieber mit Schwankungen bis zu 2° C und Höchsttemperaturen bis 41° C (Febris undulans) kann monatelang, selbst jahrelang anhalten, wobei nach längerer Fieberzeit (10—14 Tage) fieberfreie Pausen (Febris intermittens) eintreten können. Trotz der Fieberhöhe ist meist keine Steigerung der Pulsfrequenz (manchmal sogar relative Verlangsamung), keine Störung des Allgemeinbefindens, guter Appetit und völlig freies Sensorium zu beobachten. Eine Abnahme des Körpergewichts tritt kaum ein; gegenteilige Angaben sind von *Carstens, Hardy, Meyer, Zach* gemacht worden.

Die offensichtlichen Krankheitserscheinungen sind außer dem plötzlich auftretenden Fieber bei Beginn der Erkrankung Kopfschmerzen, Mattigkeit, Frostgefühl, Auftreten von Schweißen, Bläschenbildung in der Mundhöhle, Verstopfung, daneben Gliederschmerzen (Schwere der Glieder); in manchen Fällen setzt die Infektion mit einer leichten katarrhalischen Angina oder geringgradigen Bronchitis ein. Die feststellbaren Organveränderungen sind dementsprechend nur geringfügiger Art. In der Mehrzahl der Fälle besteht eine Milzschwellung, seltener eine geringgradige Leber-, manchmal auch Drüsenschwellung (Parotis); die Nieren sind nicht erkrankt; Darmerscheinungen fehlen in der Regel. Bei Beginn und zur Zeit des höchsten Fiebers besteht Leukopenie, später Vermehrung der Lymphocyten (30—60%) mit Monocytose (6—10%), Linksverschiebung des neutrophilen Blutbildes in schwereren Fällen (*Curschmann, Fleischmann* und *Raddatz*), keine oder nur unwesentliche Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen; Exkrete ohne Befund, Diazoprobe während des Fiebers manchmal positiv. Im weiteren Verlauf der Infektion können rheumatoide Schmerzen in den Gelenken und Muskeln, Neuralgien (wandernde Schmerzen in der Nacken-, Rücken- und Kreuzmuskulatur) und bei männlichen Personen Entzündungen der Geschlechtsorgane (Orchitis mit Hydrocele, Periorchitis, Epididymitis; Prostatitis) auftreten. Als Komplikationen sind beobachtet worden: Bronchitis, Diarrhöen, mitunter Neigung zu Nasen- und Darmblutungen (*Kristensen*), geringgradige Schädigung des Herzmuskels, Ascites und Thrombose der Beinvenen (*Hegler, Schittenhelm*), osteomyelitische Prozesse und Spondylitis (*J. P. Jensen*), auch Otitis, Bronchopneumonie, Pleuritis und Peritonitis. Bei der Cutaninfektion treten häufig Hautveränderungen in Form eines Erythema multiforme haemorrhagicum oder einer bullösen Dermatitis oder Furunculose auf, die bei den Berufsinfektionen der Tierärzte anscheinend nicht selten sind (*Dietel, Steinert, Spengler, Veilchenblau*). Eine eigentümliche Hauterkrankung hat *Urbach* bei einem Tierarzt beschrieben, bei dem 24 Stunden nach Ablösung einer Nachgeburt ein Erythema exsudativum multiforme haemorrhagicum an beiden Händen mit atypischem Fieber und später eine bullös-hämorrhagische Dermatitis an Ohrmuscheln, Ober- und Unterlippe auftrat, die

nach 4 Wochen abheilte, woran anschließend es zur Bildung von intracutan gelegenen konfluierenden Knötchen kam, die ulcerierten und nach Abheilung Narbenstränge an der Handfläche zurückließen (Bild der Atrophia cutis idiopathica). Bei Infektion nach Ablösen der Placenta wurde Fötor ex ore nach Nachgeburt festgestellt (*Meyer*); in manchen Fällen wird ein Zusammenhang mit Gallenblasenerkrankungen vermutet (*Carstens, Beller*). Einige Beobachtungen lehren, daß das Auftreten klinischer Erscheinungen auf besondere Zufälle (Oberarmluxation, Indigestion, andere Infektionen) zurückzuführen gewesen ist, wodurch die Bangbakterien-Infektion manifest wurde (*Dietel, Steinert, Rimpau* und *Steinert, Weigmann*).

Die klinische Diagnose macht außer im Anfangsstadium keine Schwierigkeiten. Das lange Zeit anhaltende undulierende Fieber und das Fehlen schwerer Krankheitserscheinungen, das zur Fieberhöhe in einem auffälligen Gegensatz steht, ist so charakteristisch, daß diesem Verhalten diagnostische Bedeutung beizulegen ist. Nach der Temperaturkurve, dem weißen Blutbild mit normaler oder verminderter Leukocytenzahl und relativer Lymphocytose zeigt das Krankheitsbild Ähnlichkeit mit einer typhösen Erkrankung; in differentialdiagnostischer Hinsicht können ferner in Betracht kommen Malaria, Grippe, Tuberkulose, kryptogene Sepsis; nach dem Fiebertypus auch Lymphogranulomatose, *Hodgkin*sche Krankheit und sog. *Edelmann*sche Anämie (*Vogl*), vielleicht auch Tularämie in Ländern, wo diese Infektion vorkommt (Vereinigte Staaten, Rußland). Die Anamnese (Beruf, Berührung mit infizierten Rindern, Möglichkeit der Infektion durch Genuß roher Milch) ist von wesentlicher Bedeutung. In Zweifelsfällen hat die serodiagnostische Untersuchung den Ausschlag zu geben.

Über die Inkubationszeit sind die Angaben verschieden; meist wird mitgeteilt, daß einige Tage oder 2—3 Wochen (nach *Legezynski* bei Cutaninfektion 4 bis 8 Wochen) nach der Infektionsmöglichkeit vergangen sind, bevor Krankheitserscheinungen auftreten. In den Fällen, wo nach Cutaninfektion die primären Hautveränderungen abheilen, soll sehr erhebliche Zeit (nach *Dietel* nachweislich 2 Jahre) vergehen, bis die Krankheit ausbricht. Der Verlauf der *Bang*-Krankheit beim Menschen ist nach den bisher beobachteten Fällen meist gutartig und die Prognose günstig. Nach Cutaninfektion scheint, wie einige der bei Tierärzten beobachteten Fälle beweisen, der Verlauf schwerer zu sein. Der regelmäßige Ausgang der Infektion ist die spontane Heilung. Die Rekonvaleszenz kann sich aber über längere Zeit (bis 8 Monate und länger) erstrecken, wobei Rezidive noch in größeren Zwischenräumen auftreten können. Auch Mischinfektionen mit Typhus- und Paratyphus (*Poppe, Prausnitz, Spengler*) sowie septischer Verlauf (*Andersen, Gaarde, Habs*) sind beobachtet worden. Auf Nachkrankheiten im Anschluß an die *Bang*-Infektion — chronische Entzündungen der Milz und Leber, Splenomegalie — dürfte zukünftig zu achten sein, so daß die *Bang*-Fälle noch jahrelang zu beobachten sind (*Habs*). Todesfälle kommen nach den bisher vorliegenden Beobachtungen nur selten vor. Von 216 von *Kristensen* und *Per Holm* verfolgten Patienten trat Heilung bei 209 ein; 2 Todesfälle (Sektionsbefunde liegen nicht vor) waren anscheinend auf die Bangbakterien-Infektion zurückzuführen: der eine mit einer aufflackernden Endokarditis, der andere mit typischem Febris undulans. *Carpenter* hat zwei tödlich

verlaufene Infektionen mitgeteilt, bei denen das eine Mal ebenfalls eine Endokarditis, das andere Mal eine septische Splenomegalie mit Nephritis festgestellt wurde. Nach Angaben in der amerikanischen Literatur sollen insgesamt 10 Todesfälle vorgekommen sein (*Simpson* und *Fraizer*). Bei einem in der 8. Woche der Erkrankung verstorbenen Patienten, bei dem offenbar vor der *Bang*-Infektion schon eine Lebercirrhose bestanden hatte, wurden bei der Sektion eine atrophische Lebercirrhose, derbe Milzschwellung, anämischer Milzinfarkt, Stauungskatarrhe des Magens und Darmes, Aortitis luica ermittelt; aus Ascitesflüssigkeit und aus der Milz konnten Bangbakterien nicht gezüchtet werden (*Hegler*).

Die Bedeutung der *Bang*-Infektion als Ursache von Abortusfällen bei Frauen ist noch nicht geklärt. *Larson* und *Sedgwick, Nicoll* und *Pratt, de Forest* haben in den Vereinigten Staaten über positiven Ausfall der Komplementbindung bei Frauen, die abortiert hatten, berichtet. Verschiedentlich sind auch Beobachtungen mitgeteilt worden, wonach Fehlgeburten bei Frauen vorgekommen sein sollen in Gehöften, in denen eine Abortusinfektion der Rinder bestanden hat (*Klimmer* und *Haupt, Schöttler*). Mehr Beweiskraft haben einige unlängst ermittelte Abortusfälle, bei denen die Diagnose durch serologische oder bakteriologische Untersuchung gesichert wurde. *Kristensen* und *Per Holm* berichten über 3 Gravide mit positiver Agglutination, die im 4., 5. und 6. Monat abortierten, und über einen weiteren Abortusfall im 7. Monat, wo es gelang, die Bangbakterien aus dem Placentaexsudat zu züchten. *Carpenter* ist in einem Fall ebenfalls der Nachweis der Bakterien im menschlichen Foetus gelungen. *Frei, Schittenhelm, Simpson* und *Fraizer, Weigmann* haben Abortus bei Frauen, die eine positive Agglutination zeigten, beobachtet. Demgegenüber stehen die Angaben von *Poppe* und von *Williams* und *Kolmer,* die bei 50 Frühgeburten von Frauen keine positive Komplementbindung und Agglutination erhielten. Die Frage der pathogenen Wirkung des Bacterium abortus für Kinder ist ebenfalls nicht geklärt, da die früheren Angaben von *Cooledge, Larson* und *Sedgwick, Mohler* und *Traum* noch der Bestätigung bedürfen. Nachdem Erkrankungen der Tonsillen mit einer Infektion durch Bangbakterien in Verbindung gebracht worden sind, ist weiter zu prüfen, ob besondere Formen von Halsentzündungen, die sich durch ein typisches wellenförmiges Fieber kennzeichnen, zum Symptomenkomplex der *Bang*schen Krankheit gehören.

## Diagnose.

Zur Sicherung der klinischen Diagnose kommen die bakteriologische und serologische Untersuchung, vielleicht auch die allergischen Reaktionen in Betracht. Diagnostisch beweisend ist der Nachweis der Erreger durch den Kulturversuch oder durch Meerschweinchenimpfung. An zweiter Stelle stehen die serodiagnostischen Methoden, die für die Feststellung der *Bang*-Infektion große Bedeutung erlangt haben. Welchen diagnostischen Wert die allergischen Reaktionen haben, bedarf weiterer Prüfung.

Die Züchtung der Bangbakterien aus dem infizierten Organismus ist infolge der besonderen biologischen Eigenschaften dieser Erreger nicht einfach und von verschiedenen Umständen abhängig. Das am ehesten zum Erfolg

führende Verfahren besteht in der Vorkultur in flüssigen Nährböden — Bouillon mit Zusatz von Traubenzucker und Glycerin oder Serum oder Ascitesflüssigkeit — unter Verwendung einer größeren Menge möglichst frischen Blutes oder Zentrifugats von steril entnommenem Harn. Nach mehrtägiger Anreicherung wird das Material auf Glycerinagar (mit Traubenzucker), Serum- oder Ascitesagar, Blutagar (*Poppe*) oder *Lewinthal*-Agar (*Bornand*) ausgestrichen, worauf die beimpften Nährböden in eine Kohlensäureatmosphäre (10%) verbracht oder in Symbiose mit Koli- oder Subtiliskulturen unter Luftabschluß gehalten werden. Im positiven Falle erscheinen nach 3—6 Tagen feine punktförmige Kolonien auf der Nährbodenoberfläche. Die Entwicklung kann aber manchmal so verzögert sein, daß bis zu 10 Tage vergehen, ehe die Kolonien sichtbar werden. Die Züchtung ohne Vorkultur, wobei größere Mengen Blut oder Harnzentrifugat unmittelbar auf feste Nährböden ausgestrichen werden, bietet weniger Aussicht auf Erfolg. Die Kolonien werden identifiziert durch folgende Eigenschaften: mikroskopisches Aussehen, gramnegatives Verhalten, kein Wachstum in erster Generation unter gewöhnlichen Verhältnissen bei Luftzutritt, Agglutination mit einem *Bang*-Immunserum bis zur Titergrenze. Voraussetzung für den bakteriologischen Nachweis ist, daß das Blut dem Patienten während der Fieberzeit entnommen und nicht zu kleine Mengen (5—10 $cm^3$) unmittelbar nach der Entnahme verarbeitet werden. Der Nachweis der Bakterien gelingt trotzdem nur in einer Minderzahl sicherer *Bang*-Fälle. *Kristensen* und *Per Holm* gelang der Nachweis der Erreger im Blut bei 21 von 34 fiebernden Personen, *Hardy* bei 17 Personen, *Weigmann* in 4 von 57, *Habs* in 3 von 67, *Poppe* in 3 von 16, *van der Hoeden* in 1 von 17 Fällen.

Die Meerschweinchenimpfung, von der beim Nachweis der Bangbakterien des Rindes vielfach Gebrauch gemacht wird, bietet die gleiche diagnostische Sicherheit wie die Kultur und scheint in manchen Fällen, da größere Mengen Untersuchungsmaterial verwendet werden können, von Vorteil zu sein. Nach subcutaner oder intraperitonealer Impfung entsteht bei Meerschweinchen eine chronische Infektion ohne äußere Krankheitserscheinungen, die nur selten zum Tode führt. Der Befund bei den auf der Höhe der Infektion (7. bis 15. Woche) getöteten Impftieren besteht in einer auffälligen Vergrößerung der Milz und Leber (mit miliaren Knötchen), mitunter in einer diffusen Nierenentzündung, bei männlichen Tieren Orchitis und Epididymitis, wobei die Erreger in den Veränderungen nachzuweisen sind. Zur Beschleunigung der Impfdiagnose kann die Agglutinationsprüfung der geimpften Meerschweinchen herangezogen werden, die im positiven Falle 10—14 Tage nach der Infektion Agglutinationswerte von 1 : 50 und darüber aufweisen. Die diagnostische Impfung von Meerschweinchen mit Blut oder Harn dürfte die Methode sein, die zur Sicherung der klinischen Diagnose der *Bang*schen Krankheit mehr als bisher angewendet werden sollte (*Poppe*). Es wäre dabei zu prüfen, zu welchem Zeitpunkt die Bangbakterien im Blut, im Harn oder in anderem Untersuchungsmaterial am ehesten nachzuweisen sind.

Die Agglutination ist die Methode, die die häufigste Anwendung gefunden hat. Ein Agglutinationswert von 1 : 100 — der gleiche positive Grenzwert gilt für das Rind — ist beim Vorliegen entsprechender klinischer Erschei-

nungen für die Diagnose ausschlaggebend. Meistens zeigen die Patienten hohe Agglutinationswerte von annähernd 1 : 1000 und darüber, selbst Werte von 1 : 2000 bis 1 : 6000 sind häufig. Da die Reaktion langsamer verläuft als z. B. mit Typhus- oder Paratyphusbakterien, ist das Ergebnis erst nach 18 bis 24 Stunden abzulesen. Es empfiehlt sich deshalb, die Verdünnungen 12 bis 18 Stunden im Brutschrank oder einige Stunden im Brutschrank und dann bei Zimmertemperatur aufzubewahren und zur besseren Sichtbarmachung der Agglutination die Röhrchen eine kurze Zeit zu zentrifugieren. Die agglutinierten Bakterien bilden dann einen gleichmäßigen Bodensatz mit gezackten Rändern, der sich beim Aufschütteln als große Bakterienklumpen in der klaren Flüssigkeit verteilt. Die Agglutination mit nachfolgendem Zentrifugieren ist die beste Methode, weil sie ein für die makroskopische Beurteilung einwandfreies Ergebnis liefert (*Poppe*). Notwendig ist es, die Agglutination bei jedem Serum in mehreren Verdünnungen anzusetzen, da nicht selten Agglutinationshemmungen in den stärkeren Konzentrationen ähnlich wie beim Maltafieber beobachtet werden (sog. paradoxe Reaktion). Das Untersuchungsserum kann im aktiven oder inaktivierten Zustand verwendet werden, ohne daß ein besonderer Unterschied in der Reaktionsbreite eintritt. In Zweifelsfällen hat die Agglutination mit inaktiviertem Serum manchmal Vorteil insofern, als das Verschwinden der Agglutinine anzuzeigen scheint, daß eine nur wenig dauerhafte, vielleicht eine sekundäre Infektion mit Bangbakterien vorliegt. Ferner ist es von Wert, die Agglutinationsprüfung mit Bangbakterien vom Menschen und vom Rind sowie mit Melitensisbakterien gleichzeitig anzustellen, wobei manchmal festzustellen ist, daß die Melitensisbakterien in einer gewissen Zahl der Fälle weniger hoch agglutiniert werden als die Bangbakterien. Auch in der Ascitesflüssigkeit sind Agglutinine nachzuweisen, wobei der Titer um ein Vielfaches niedriger ist als im Blut (*Hegler*). Als Ausnahmen scheinen *Bang*-Infektionen vorzukommen, bei denen Agglutinine nicht nachzuweisen sind (*Carpenter, Curschmann, Kristensen, Rimpau* und *Steinert*). Ob es sich in solchen Fällen um die nichtagglutinable Form der Bangbakterien — Paraabortusgruppe — handelt, muß dahingestellt bleiben. Da beim Maltafieber (*Basset-Smith*) ähnliche Befunde beobachtet werden (Paramelitensis = Melitensis II nach *Burnet*), würde darauf zu achten sein, ob das Fehlen der Agglutinine eine dauernde oder nur eine vorübergehende Erscheinung ist. In dem von *Curschmann* beschriebenen Fall, bei dem es sich um eine langdauernde Erkrankung mit typischem wellenförmigem Fieber, subjektivem Wohlbefinden, Orchitis, Leukopenie handelte, war die Agglutination von fünf an verschiedenen Tagen auf der Höhe des Fiebers entnommenen Blutproben stets negativ, ebenso die Komplementbindungsreaktion und der Kulturnachweis (*Poppe*). *Curschmann* glaubt daraus schließen zu können, daß die Diagnose einer *Bang*-Erkrankung, wenn die klinischen Symptome eindeutig sind, auch ohne bakteriologische und serologische Bestätigung möglich ist. Daß eine gewisse Latenz der Antikörperbildung bei der *Bang*-Infektion vorzukommen scheint, zeigt ein von *Habs* beschriebener Fall, bei dem erst 22 Tage nach der Erkrankung Agglutinine festgestellt wurden.

Die Specifität der Agglutination bei der *Bang*schen Krankheit des Menschen ist erwiesen. Der Wert dieser Reaktion ist nach den bisherigen Feststellungen etwa

der Agglutination bei anderen Infektionskrankheiten (Typhus, Paratyphus) gleichzusetzen, wie zahlreiche Kontrolluntersuchungen von gesunden und an anderen Krankheiten leidenden Personen gezeigt haben (*Evans, Carpenter, Kristensen, van der Hoeden, Weigmann, Poppe* u. a.). Aus umfangreichen Untersuchungen von *Kristensen* und *Per Holm* ist zu ersehen, daß von etwa 1000 zufällig ausgewählten Seren nur ein Serum den *Bang*schen Bacillus 1 : 100 und darüber agglutinierte, ohne daß eine klinisch feststellbare *Bang*-Infektion vorlag. Nicht so selten scheint es dagegen, daß Seren mit Bang- und mit Typhus- oder Paratyphus-Bakterien gleichzeitig agglutinieren (*Poppe, Prausnitz, Spengler, Weigmann*). Unter 900 von *Kristensen* und *Per Holm* geprüften Patienten fanden sich 8, die sowohl das Bacterium abortus wie Bacterium typhi oder Bacterium paratyphi B agglutinierten. Die Fehlergrenze liegt also bei etwa 1% sämtlicher positiven Reaktionen, so daß in etwa 99% die Agglutination die richtige Diagnose anzeigt. Die Agglutination beweist aber in gleicher Weise wie beim infizierten Rind nur, daß eine Infektion mit Bangbakterien vorliegt oder vorgelegen hat. Die Höhe des Agglutinationstiters läßt dabei keinen Schluß zu über den Immunitätsgrad und über Heilungsvorgänge. Hohe und ansteigende Werte zeigen wie beim Rind an, daß es sich wahrscheinlich um eine frische Infektion handelt. Für die Beurteilung des Wertes der Agglutination spielen auch jene Fälle eine Rolle, bei denen trotz positiver Agglutination Krankheitserscheinungen nicht vorliegen. Solche Zufallsbefunde sind verschiedentlich bei der Durchuntersuchung von gefährdeten Berufskreisen (Tierärzte, Laboratoriums-, Meiereipersonal) ermittelt worden (*Poppe, Schumann, Spengler, Weigmann*). Die Entscheidung der Frage, ob es sich tatsächlich um Zufallsbefunde oder um eine abgeklungene *Bang*-Infektion oder um die symptomlose Form handelt, bietet Schwierigkeit und bedarf weiterer Aufklärung. Diese Befunde lehren aber, daß die symptomlose Infektion bei der serologischen Diagnose besondere Berücksichtigung verdient.

Die Komplementbindungsreaktion hat ebenfalls, wenn auch nicht in dem Maße wie die Agglutination, für die Serodiagnose der *Bang*-Infektion Bedeutung erlangt. Als diagnostisch beweisend wird ein Bindungswert von 0·1 oder 0·05 $cm^3$ des inaktivierten Serums angesehen (*Kristensen*). Positive Seren haben in der Regel Bindungswerte von 0·01 und darunter, auch paradoxe Reaktionen kommen vor. Im Vergleich zur Agglutination finden sich bei der Komplementbindung manchmal Abweichungen, die unter anderm darauf zurückzuführen sind, daß die Agglutinine im Verlauf der Infektion eher nachzuweisen und zu gewissen Zeiten anscheinend stabiler sind als die komplementbindenden Antikörper. Anderseits ist festzustellen, daß die Komplementbindungsreaktion noch positiv ist, wenn die Krankheitserscheinungen längst verschwunden und die Agglutinine nicht mehr nachzuweisen sind. Die Specifität der Komplementbindungsreaktion ist ebenfalls erwiesen. *Kristensen* und *Per Holm* fanden von 3264 Proben zur Wassermannreaktion 18 Proben, die mit Bangbakterien-Antigen eine Hemmung in der Serummenge 0·05 $cm^3$ gaben; auf Grund weiterer Prüfung wurden 2 oder 3 Patienten (von etwa 3000) ermittelt, bei denen dieser Befund zu einer falschen Diagnose hätte Anlaß geben können, wenn sie zufällig an einem Fieber aus anderer Ursache erkrankt gewesen wären. Diese Kontroll-

versuche haben somit ergeben, daß weder Syphilis noch Tuberkulose oder sonstige gewöhnlich vorkommende akute Infektionskrankheiten als Ursache unspecifischer Reaktionen eine Rolle spielen.

Das Urteil über den Wert der serodiagnostischen Methoden zur Ermittlung der *Bang*-Infektion des Menschen kann dahin zusammengefaßt werden, daß Agglutination und Komplementbindung fast gleich gute und übereinstimmende Ergebnisse liefern. Die gleichzeitige Anwendung von Agglutination und Komplementbindung ist das sicherste Verfahren. Die Agglutination ist die einfachere und bei Massenuntersuchungen leichter durchzuführende Methode, die genügend zuverlässig und für die Serodiagnostik meist ausreichend ist. Bei Beurteilung der serologischen Befunde ist aber zu berücksichtigen, daß Agglutination und Komplementbindung nach dem Verschwinden der klinischen Erscheinungen noch längere Zeit, sogar Jahre positiv bleiben können. Die Stärke der Reaktion nimmt aber in der Regel im Laufe des ersten Jahres nach der Heilung schnell ab und wird so gering, daß sich keine Fehldiagnose ergibt, wenn der Patient später eine fieberhafte Krankheit anderer Art bekommt.

Zur weiteren Sicherung der klinischen Diagnose können die Allergiereaktionen benutzt werden. Diese Reaktionen sind von *Gua* für die Diagnose des Maltafiebers eingeführt und in Form der Cutireaktion von *Burnet* angewandt worden, der unverdünnte Filtrate älterer Bouillonkulturen zur Injektion verwendet hat. Rötung und Quaddelbildung an der Injektionsstelle ist als positive Reaktion zu bewerten. Diese Hautreaktion scheint auch für die Diagnose der *Bang*schen Krankheit des Menschen nicht ohne Bedeutung zu sein. Nach Beobachtungen von *Giordano, Habs, van der Hoeden, Urbach* treten nach Intracutaninjektion von Extrakten aus abgetöteten Bangbakterien bei Infizierten Lokal- und Allgemeinerscheinungen mit Temperaturanstieg auf, während Nichtinfizierte nur vorübergehende Hautreaktionen, keinesfalls aber Allgemeinerscheinungen zeigen. *Urbach* hat auch festgestellt, daß mit fallender Konzentration des Antigens die Specifität und Stärke der Reaktion zunimmt: 1 : 100 unspecifische Reaktion, 1 : 1000 keine Reaktion, 0·1 $cm^3$ von 1 : 10.000 nach 24 Stunden typische Lokalreaktion mit Quaddelbildung und hellrotem Hof. *Poppe* benutzte zur intradermalen Injektion 0·1 $cm^3$ eines filtrierten Autolysats von Bangbakterien vom Rind oder Mensch (in Kochsalzlösung aufgeschwemmte Agarkulturen); rascher Temperaturanstieg (über 39° C) und ein mehrere Tage anhaltendes Fieber, ferner Rötung an der Injektionsstelle mit Schmerzhaftigkeit und allgemeine Mattigkeit (Gliederschmerzen), die einige Tage anhielten, zeigten die positive Reaktion an, während bei nichtinfizierten Kontrollpersonen höchstens ein geringes Ödem an der Einstichstelle ohne Fieberanstieg und ohne Allgemeinerscheinungen auftrat. Unterschiede im Ausfall der Reaktion, je nachdem Extrakte von Bangbakterien vom Mensch oder Rind verwendet wurden, sind nicht festzustellen gewesen; Extrakte aus Melitensisbakterien scheinen für die Allergiediagnose der *Bang*schen Krankheit besonders geeignet zu sein. Gewisse Unterschiede bestehen jedoch insofern, als nicht alle Stämme gleich gute Allergene bilden und dementsprechend nicht jeder Bakterienextrakt für die Hautreaktion brauchbar ist. Für die Diagnose der *Bang*-Infektion des Rindes kommt den Allergiereaktionen nach den bisherigen Beobachtungen ein diagnostischer Wert nicht zu, beim

Meerschweinchen dagegen gibt die Intracutanprobe je nach Art und Umfang der Infektion positive Ergebnisse. Eine weitere Prüfung der allergischen Reaktionen ist angezeigt sowohl hinsichtlich der Art der zu verwendenden Allergene und ihrer Anwendung als auch hinsichtlich der Beurteilung des diagnostischen Wertes beim Menschen (*Giordano*: 25 sichere Fälle mit positiver Hautreaktion, 100 Kontrollfälle in 99% negative Reaktion).

Eine sichere Diagnosestellung ist bei den in Frage kommenden Krankheitsfällen des Menschen von großer Wichtigkeit, weil bei Bestätigung der *Bang*-Infektion andere prognostisch weniger günstig zu beurteilende Infektionskrankheiten ausgeschlossen werden können. Die Diagnose ist dann gesichert, wenn einerseits ein bestimmtes Krankheitsbild vorliegt und anderseits der serologische oder bakteriologische Befund die klinische Diagnose bestätigen. Die einseitige Bewertung des serologischen Blutbefundes kann für die Diagnose der *Bang*-Infektion als ausreichend nicht angesehen werden.

## Behandlung.

Die symptomatische, die specifische und die nichtspecifische Therapie sowie die Chemotherapie sind versucht worden. Die vorliegenden Erfahrungen lassen eine Entscheidung noch nicht zu, welcher Behandlungsart der Vorzug zu geben ist. Ein Urteil über den Wert der therapeutischen Maßnahmen ist deshalb auch nicht leicht, weil die *Bang*-Infektion ohne besondere Behandlung zur Heilung kommt. Bettruhe und Schonung genügen in vielen Fällen, um die Infektion zum Abklingen kommen zu lassen.

Zur symptomatischen Fieberbehandlung sind mittlere Dosen Salicyl teils mit, teils ohne Erfolg (*Bürger, Habs*), Chinin (*Meyer*), Campherpyramidon (*Bock*) empfohlen worden. *Dietel* hat über Erfolge der nichtspecifischen Therapie mit Omnadin berichtet. Von chemotherapeutischen Präparaten sind Neosalvarsan (0·15—0·3), auch in Verbindung mit Salicyl (*Bürger, Kohlmann, Schittenhelm*) oder mit Chinin (*Meyer*), Solarson (*Bock*) und andere Arsenpräparate versucht worden. Der weiteren Prüfung bedarf es, ob den Akridinderivaten ein therapeutischer Wert zukommt. Trypaflavin wirkt in vitro auf Bangbakterien, hat jedoch im Mäuseversuch keine Heilwirkung (*Kritschewski* und *Heronimus*). *Izar* hatte gute Ergebnisse beim Maltafieber mit der längerdauernden Trypaflavinbehandlung (0·01 *g* je 1 *kg* Körpergewicht) und empfiehlt zur Vermeidung der Chokwirkung die rectale Anwendung größerer Dosen; bei der menschlichen *Bang*-Infektion wurde Trypaflavin in Form der wiederholten intravenösen Infusion von *Kreuter* u. a. angewandt. *Gage* und *Gregory* benutzten Akriflavin ohne Erfolg. Von weiteren chemotherapeutischen Mitteln sind empfohlen worden Argochrom, auch in Verbindung mit Natrium salicylicum (*Urbach*), Merkurochrom 220 (*Ross* und *Martin, Gage* und *Gregory*; *Simpson* und *Fraizer*: bei 16 von 23 Patienten anscheinend Erfolg), Solganal (*Habs*), Supersan, ein Gemisch von Jod, Menthol, Campher, Eucalyptus- und Ricinusöl (*Veilchenblau*). Beim Maltafieber sind ferner kolloidale Metalle (Collargol) teilweise mit dem Erfolg angewandt worden, daß ein Abfall des Fiebers erreicht wurde (*Ziemann*). Nach einer Angabe von *Vernoni* soll ein Manganasi genanntes chemisches Präparat (Hersteller *Molteni,* Florenz), über dessen Zusammensetzung nichts bekannt ist, bei

der Prüfung in der Klinik von *Ascoli* in Catania eine gute Wirkung besonders bei Beginn der Erkrankung gehabt haben. Die bisherigen Erfahrungen regen jedenfalls zu weiteren systematischen Versuchen mit chemotherapeutischen Präparaten an. Hinsichtlich des Maltafiebers vertreten *Lustig* und *Vernoni* den Standpunkt, daß den chemischen Mitteln eine sichere Wirksamkeit nicht zukommt. Versuche mit der Chemotherapie bei der *Bang*-Infektion des Rindes haben befriedigende Ergebnisse nicht gehabt.

Die specifische Therapie hat den Erwartungen ebenfalls nicht voll entsprochen. Maltafieberserum (vom Seruminstitut in Mailand) wurde mit wechselndem Erfolg angewandt (*Kristensen*); Rekonvaleszentenserum erwies sich als wenig wirksam (*Madsen*); *Eyre, Sheather, Wendt* halten die Serumbehandlung überhaupt für wertlos. Nach den bei der bovinen Abortusinfektion und beim Maltafieber gemachten Erfahrungen ist die Behandlung mit Impfstoffen von verschiedenen Seiten versucht und von *Burnet, Courtois-Suffit, Garnier* und *Liège* bei der Melitensis- und in Dänemark zuerst bei der *Bang*-Infektion eingeführt worden. Als Impfstoff wurden auf verschiedene Weise abgetötete Bangbakterien, auch Mischvaccinen von Melitensis- und Bangbakterien (*Kreuter, Hirsch*) benutzt. Zur Einspritzung gelangten teils verhältnismäßig große Mengen (100—200 Millionen) abgetöteter Bakterien (*Andersen*; *Simpson* und *Fraizer*), teils zur Vermeidung von Impfreaktionen kleinere Dosen von 10, 20, 40 bis 100 Millionen in zwei- bis dreitägigen Zwischenräumen, womit eine allmähliche Entfieberung erzielt wurde (*Wendt*). Die nicht selten auftretenden Impfreaktionen sind der Anlaß gewesen, möglichst kleine Dosen (2—10 Millionen Keime) zur Injektion zu verwenden (*Poppe*). Auch bei kleinen Dosen können Temperaturanstieg und Allgemeinerscheinungen sowie schmerzhafte Lokalreaktionen und Nachtschweiße auftreten; nach mehreren (5—10) Impfungen erfolgt meist Entfieberung, Rezidive sind aber trotz der Impfung nicht ausgeschlossen. *Eyre* hat durch Chloroform abgeschwächte Bakterien zur Impfung empfohlen, die eine gute antigene Wirkung haben und nur geringe Impfreaktionen auslösen sollen. Ob lebende Bangbakterien, deren Überlegenheit über die abgetöteten Bakterien bei der Impfbehandlung der Rinder anerkannt ist (*Poppe*), beim Menschen ohne Schaden angewendet werden können, ist eine offene Frage. Nach Prüfung an Versuchstieren steht jedenfalls fest, daß lebende oder abgeschwächte Bangbakterien bessere antigene Wirkung zeigen als abgetötete Bakterien. Nach *Vernoni* soll eine autolysierte Vaccine nach *Di Cristina* sich bewährt haben (Abschwemmung von 4—5 Schrägagarkulturen verschiedener Stämme in Kochsalzlösung, dazu 5% frisches Rekonvaleszentenserum; nach 36stündigem Aufenthalt bei 37° C nochmals Zusatz der gleichen Serummenge, nach weiteren 36 Stunden Zusatz von $^1/_2$% Carbolsäure; darauf Zentrifugieren und Erhitzen der abpipettierten Flüssigkeit auf 55° C an drei aufeinanderfolgenden Tagen; Injektionsdosis 0·1—0·8 $cm^3$ intravenös). Ein abschließendes Urteil über die Impfbehandlung ist zur Zeit noch nicht möglich; die allgemeine Ansicht ist, daß die Impfung wohl von Wert ist (*Ernst, Eyre, Hirsch, Kohlmann, Kreuter, Morawitz, Poppe, Simpson* und *Fraizer, Steinert, Wendt* u. a.). Da über die Impfung beim Menschen noch nicht hinreichende Erfahrungen vorliegen, empfiehlt es sich, die Impfbehandlung vorläufig nur im Krankenhaus anzuwenden; wegen der unter

Umständen auftretenden Reaktionen bestehen gegen die ambulante Vornahme der Impfung Bedenken. Die Frage, ob überhaupt geimpft werden soll, ist ebenfalls noch nicht entschieden. Weil Impfreaktionen vorkommen, sind grundsätzliche Bedenken gegen die Impfung laut geworden. Diese Einwände sind nicht unberechtigt, da der mit Bangbakterien infizierte Mensch sich nicht besonders krank fühlt und meist seinem Beruf nachgehen kann, während im Anschluß an die Impfung die Krankheitserscheinungen verstärkt sein können, die mehrtägige Bettruhe notwendig machen, um den Reaktionsablauf zu mildern.

## Verhütung.

Die Verhütung der *Bang*schen Krankheit des Menschen hat sich in erster Linie auf die Vermeidung der Aufnahme der Bakterien vom Rind (Schwein) zu erstrecken. Gegen die Ansteckung durch Milch schützt die Erhitzung der Milch auf 63—65° C, wodurch die Bangbakterien sicher abgetötet werden (*Zwick* und *Wedemann, Pröscholdt, Zeller* und *Wedemann*). Das verhältnismäßig häufige Vorkommen der *Bang*schen Krankheit in den Vereinigten Staaten und in Dänemark dürfte mit dem in diesen Ländern sehr verbreiteten Genuß roher Milch in Zusammenhang stehen. Zum Schutze gegen die Krankheit ist deshalb in Dänemark der Genuß der Milch von Kühen, die abortiert haben, während eines Vierteljahres nach dem Verkalben verboten. Die obligatorische Pasteurisierung der Milch ist nicht vorgeschrieben. Besondere Maßnahmen gegen die Milch dürften in Ländern, in denen die Zahl der menschlichen *Bang*-Fälle nur gering ist, entbehrlich sein. Veranlassung zu einer Beunruhigung und zu einer Warnung vor dem Milchgenuß liegt nicht vor. Hinsichtlich des uneingeschränkten Genusses von roher Milch dürfte aber eine gewisse Vorsicht geboten sein in solchen Gegenden, wo der infektiöse Abortus des Rindes häufiger vorkommt.

Gegen die anderen Infektionsmöglichkeiten (Landwirte, Tierärzte, Laboratoriumspersonal) schützt die persönliche Prophylaxe beim Umgang mit infizierten Rindern oder infiziertem Material. Zum Schutze vor der Cutaninfektion ist Reinigung und Desinfektion der Hände und Arme nach jeder Berührung mit Abortusrindern sowie ein genügender Hautschutz (Alkoholwaschung, Einfetten, Behandlung mit Dijozol, Gebrauch von Gummihandschuhen bei geburtshilflichen Operationen) geboten. Ob sonstige Maßnahmen gegen bisher nicht bekannte Übertragungsmöglichkeiten erforderlich sind, dürfte weiteren Feststellungen vorbehalten sein, auch hinsichtlich der noch offenen Frage, ob eine Übertragung von Mensch zu Mensch, vielleicht auch vom Menschen auf Tiere stattfindet.

Die Verhütung der *Bang*-Infektion des Menschen steht im engsten Zusammenhang mit der Bekämpfung der Infektion beim Rind. Die Maßnahmen gegen den infektiösen Abortus des Rindes sind daher in gleicher Weise auch für den Menschen, soweit die Möglichkeit der Übertragung in Frage kommt, von Nutzen. Die Bekämpfung beim Tier erstreckt sich einerseits auf hygienische Maßnahmen zur Verhütung der Weiterverbreitung und anderseits auf die Durchführung einer Impfung. Das jetzt fast allgemein zur Anwendung kommende Verfahren ist die Impfung in Verbindung mit hygienischen Maßnahmen (*Poppe*). Die Bekämpfung des infektiösen Abortus des Rindes ist ein Problem, dessen

Lösung nicht einfach ist, aber aus hygienischen und wirtschaftlichen Gründen erreicht werden muß. Wenn auch die Gefahr der Ansteckung für den Menschen nicht überschätzt werden darf, so besteht doch die Pflicht, alle Infektionsmöglichkeiten, die zu einer Übertragung führen können, auszuschalten.

## Bang-Infektion und Mittelmeerfieber.

Zahlreiche Untersuchungen haben den Beweis erbracht, daß der Erreger der *Bang*schen Krankheit, das Bacterium abortus Bang (Brucella abortus Bang) und der Erreger des Mittelmeer- (Malta-) Fiebers, das Bacterium melitense Bruce (Brucella melitensis), sehr nahe verwandt, nach Ansicht mancher Forscher artgleich sind. Beide Erreger zeigen in ihren Kultur- und biochemischen Eigenschaften so weitgehende Übereinstimmung, daß sie als Varietäten einer Art anzusehen sind. Ein gewisser Unterschied ergibt sich im Wachstum der in erster Generation gezüchteten Kulturen insofern, als die Melitensisbakterien (Ziegenmilch, Blut) unter gewöhnlichen atmosphärischen Bedingungen zu züchten sind, die Bangbakterien hingegen nicht. In der Pathogenität für Versuchstiere besteht ebenfalls große Übereinstimmung; nach *Th. Smith* sollen die Bangbakterien beim Meerschweinchen nur miliare Knötchen in den Organen erzeugen, während bei der Melitensisinfektion größere, miteinander verschmelzende Knötchen, die mehr zur Nekrose und Erweichung neigen, entstehen. Hinsichtlich der Pathogenität für Affen soll der Unterschied festzustellen sein, daß die Melitensisbakterien erheblich virulenter, auch bei Fütterungsinfektion, für Pithekusaffen sind (*Fleischner, Vecki, Shaw* und *K. F. Meyer, Burnet*). In serologischer Beziehung verhalten sich beide Arten so gleich, daß sie in die Gruppe Melitensis-Abortus zusammengefaßt werden (*Feusier* und *K. F. Meyer*). Dieser Gruppe wäre nach dem Vorschlage der Amerikaner, Bakterienarten mit Eigennamen zu bezeichnen, der Gattungsname Brucella zu geben, weil *Bruce* als dem Entdecker des Maltafiebers die Priorität zukommt. Es würde dann zu unterscheiden sein zwischen Brucella melitensis und Brucella abortus. Nach dem serologischen Verhalten bei der Absättigung ist die Melitensis-Abortus-Gruppe von *A. C. Evans* in verschiedene Untergruppen geteilt worden: Melitensis A, Melitensis B, Paramelitensis, Abortus, Paraabortus. Von anderer Seite ist aber darauf hingewiesen worden, daß weder mit Hilfe der Agglutination und Absättigung noch mittels Präcipitation und des Tropinversuchs konstante Unterschiede zwischen beiden Bakterienarten festzustellen sind (*Zeller, van der Hoeden, Orpen* u. a.). Jedenfalls bestehen zwischen beiden Arten so enge serologische Beziehungen, daß sie als zu einer Art gehörig oder als Rasse ein und derselben Bakterienart anzusehen sind. Verwunderlich ist es daher, daß die nahe Verwandtschaft beider Erreger erst im Jahre 1918 festgestellt wurde (*A. C. Evans*), nachdem der Maltafiebererreger bereits 1887 von *Bruce* und der Abortusbacillus 1896 von *B. Bang* und *Stribolt* gefunden und näher beschrieben worden waren.

Beide Erreger können Infektionen beim Menschen hervorrufen; den Melitensisbakterien kommt aber anscheinend die größere Pathogenität zu, die sich auch durch das endemische Auftreten des Mittelmeerfiebers kennzeichnet. Der Vergleich der von beiden Erregern veranlaßten Krankheitsbilder lehrt, daß beiden Infektionen das typische undulierende oder intermittierende Fieber, daneben

Gelenk- und Muskelschmerzen, Milzschwellung gemeinsam sind, daß aber beim Mittelmeerfieber erheblichere Störungen des Allgemeinbefindens, starke Abmagerung, Anämie und Kreislaufstörungen, also schwerere Krankheitserscheinungen auftreten und eine höhere Mortalität besteht (nach *Celli* im Durchschnitt 5%). Nach dem klinischen Verhalten dürfte daher die *Bang*sche Krankheit als ein gutartiges Maltafieber (*Kristensen*) anzusehen sein. Auch die übrigen Krankheitserscheinungen zeigen bei beiden Krankheiten weitgehende Übereinstimmung: Mattigkeit, Neigung zu Schweißen, Muskelschmerzen, Orchitis und Periorchitis, Exantheme. Eine Schwierigkeit in der Abgrenzung dieser beiden Infektionskrankheiten voneinander besteht in Ländern, wo Maltafieber und *Bang*sche Krankheit gleichzeitig vorkommen. In Italien gehen nach *Ficai* und *Alessandrini* zwei verschiedene Septikämien — eine durch Melitensis-, eine durch Bangbakterien — unter der Bezeichnung Maltafieber, deren klinische Unterscheidung möglich sein soll: Maltafieber mit wellenförmiger Fieberkurve und mehr septikämischem Verlauf; *Bang*-Infektion mit kontinuierlichem Fieber, hartnäckigerem Verlauf mit Rezidiven und längerer Krankheitsdauer. *Bastai* nimmt daher auch an, daß in Italien zwei Formen des infektiösen Abortus beim Rinde vorkommen, der echte *Bang*-Abortus und der unechte Malta-Abortus, der nur für den Menschen pathogen ist. *Bastai* hält daher das im Anschluß an eine Infektion vom Rind beim Menschen auftretende undulierende Fieber für eine Form des Maltafiebers, das ursprünglich von der Ziege auf das Rind übertragen wurde. Einen ähnlichen Standpunkt nehmen *Bevan* (Südafrika), *Manzini* (Italien), *v. Ostertag* (Deutschland) ein, die die angeblichen *Bang*-Infektionen des Menschen als vom Rind übertragene Melitensisinfektion ansehen. Demgegenüber ist darauf hinzuweisen, daß die Melitensisinfektion in nördlichen Ländern sicher keine Rolle spielt, da sie bei Ziegen in diesen Ländern nicht beobachtet und nur südlich des 45. Grades nördlicher Breite festgestellt worden ist. Es dürfte somit zweifelhaft sein, daß die Infektion des Menschen in Gegenden, wo Maltafieber nicht vorkommt, als Melitensisinfektion angesprochen wird.

Wenn auch einige Verschiedenheiten im biologischen Verhalten der beiden Erreger bestehen, so ist es doch Tatsache, daß die Bang- und Melitensisbakterien als Typen einer Art anzusehen sind und sich mindestens ebenso nahestehen wie die verschiedenen Typen der Tuberkelbacillen. Das Krankheitsbild beider Infektionen zeigt beim Menschen fast vollständige Übereinstimmung. Nur im epidemiologischen Verhalten besteht der Unterschied, daß die Melitensisinfektion anscheinend an gewisse Länder und an die Übertragung durch die Ziege gebunden ist. Diese Abweichung dürfte aber gegen die Identität beider Krankheiten nicht von ausschlaggebender Bedeutung sein. Auf Grund der ätiologischen und klinischen Einheit der *Bang*schen Krankheit und des Mittelmeerfiebers des Menschen besteht keine Veranlassung, beide Infektionskrankheiten mit verschiedenen Namen zu bezeichnen. Es dürfte sich empfehlen, beide Krankheiten unter dem Namen undulierendes Fieber (Maltafieber, *Bang*sche Krankheit) zusammenzufassen.

**Literatur:** *Andersen M. S.*, Et Tilfaelde af Septichaemi, fremkaldt af Bangs Bacillus abortus bovis. Ugesskr. Laeg. **1927**, S. 1148. — *Bamforth J.*, Two cases of undulant fever occuring in England. Lancet **1927**, I, S. 818. — *Bang B.*, Die Ätiologie des seuchenhaften

(infektiösen) Verwerfens. Zt. f. Tiermed. **1897**, I, S. 241; The etiology of epizootic abortion. J. of comp. path. a. therap. **1897**, X, S. 125; Infectious abortion in cattle. J. of comp. path. a. therap. **1906**, XIX, S. 191. — *Bang O.*, Über Schutzimpfung mit lebenden Kulturen gegen das seuchenhafte Verwerfen des Rindes. Festschr. f. Eugen Fröhner (Enke, Stuttgart) **1928**, S. 1; Smitsom Kastning hos Kvaeget og dens Bekaempelse. Nord. Vet. Kongr. Oslo **1928**. — *Bang O.* og *Bendixen H. Chr.*, Om Forekomsten af Abortbakterier (Bacterium abortus Bang) i Maelk af Koer, der har Kastet. Medlemsblad f. danske Dyrlaegeforening **1928**, XI, S. 145. — *Barger E. H.* and *Hayes F. M.*, The discharge of Bacterium abortum in the feces of calves fed milk containing the organism. J. of Am. Vet. Med. Ass. **1925**, LXVI (19), S. 328. — *Basset-Smith P. W.*, Mediterranean or undulant fever. Br. med. j. **1922**, II, S. 902. — *Bastai P.*, Über die Frage der Bang-Infektion beim Menschen. Abortusinfektion beim Menschen oder Melitensisinfektion beim Rind. M. med. Woch. **1927**, S. 2141. — *Bevan L. E. W.*, Infectious abortion of cattle and its possible relation to human health. Transact. R. Soc. trop. med. a. hyg. **1921/22**, XV, S. 215; Malta fever and epizootic abortion. Lancet **1924**, I, S. 873. — *Bock K. A.*, Über die Bacillus-Bang-Infektion beim Menschen. D. med. Woch. **1929**, S. 1733; Württ. Med. Korr.-Bl. **1929**, Nr. 37. — *Bornand M.*, Contribution à l'étude de Bacterium abortus. Schweiz. Arch. f. Tierheilk. **1929**, LXXI, S. 245. — *Bruce D.*, Note on the discovery of a microorganism in Malta-fever. Practitioner **1887**, XXXIX, S. 161; **1888**, XL, S. 241. — *Bürger*, Infektion durch den Bacillus abortus Bang beim Menschen. M. med. Woch. **1928**, S. 754; Die klinischen Erscheinungen der Infektion des Menschen mit dem Bangschen Bacillus. Zbl. f. inn. Med. **1928**, S. 22; Splenomegalie und andere klinische Erscheinungen bei Infektion des Menschen mit dem Bangschen Bacillus. Verh. D. path. Ges. **1928**, S. 123. — *Burnet Et.*, Sur les rapports du Bacillus abortus (Bang) et du Micrococcus melitensis. C. R. Ac. Sci. **1922**, CLXXV, S. 790; Rapports du Micrococcus melitensis et du Bacterium abortus de Bang. A. Inst. Pasteur Afrique du Nord **1923**, III, S. 48; Le microbe de l'avortement épizootique (Bacterium abortus) vaccine l'homme et le singe contre le microbe de la fièvre méditerranéenne (Micrococcus melitensis). C. R. Ac. Sci. **1924**, CLXXVIII, S. 154; Aperçu des acquisitions récentes sur la fièvre méditerranéenne. Bull. Pasteur **1925**, XXIII, S. 369 u. 417. — *Cadeot*, La fièvre ondulante dans le Gers. Rev. vét. **1929**, LXXXI, S. 255. — *Carpenter C. M.*, A comparison of strains of Brucella abortus isolated from man with those from cattle. Am. j. of path. **1926**, II, S. 455; Jber. Vet. Med. **1926**, S. 1136; Results of injecting pregnant heifers with Brucella abortus isolated from man. J. of Am. Vet. Med. Ass. **1927**, LXX, (23), S. 459; Abortus Infection in man. Vet. Med. **1927**, S. 487; The natural dissemination of abortus infection. Cornell Veterinarian **1927**, XVII, S. 276; Brucella abortus from man and cattle. Brucella abortus agglutinins in man. J. of inf. Dis. **1927**, XXXIX, S. 215 u. 220. — *Carpenter C. M.*, *Boak* and *Chapman*, The significance of Brucella abortus agglutinins in human serum. J. of Immun. **1929**, XVII, S. 65. — *Carpenter C. M.* and *Merriam H. E.*, Undulant fever from Brucella abortus. J. of Am. med. ass. **1926**, LXXXVII, S. 1269. — *Carstens*, Über Bang-Infektion. M. med. Woch. **1929**, S. 1448. — *Césari E.*, La prophylaxie vétérinaire de la fièvre mediterrannéenne. Rec. de méd. vét. Bull. soc. centr. méd. vét. **1923**, XCIX, S. 327 und Rev. gén. de méd. vét. **1928**, XXXVII, S. 1; Contagious abortion and undulant fever. Br. med. j. **1925**, I, S. 554; Contagious bovine abortion and undulant fever. Br. med. j. **1926**, I, S. 353. — *Cooledge L. H.*, Is Bacterium abortus pathogenic for human beings? J. of med. res. **1916**, XXXIV, S. 459. — *Courtois-Suffit*, *Garnier* et *Liège*, Fièvre de Malte guérie à la suite de l'injection d'endoproteine de bacillus abortus Bang. Presse méd. **1926**, S. 885. — *Curschmann H.*, Klinisches über die Bang-Infektion beim Menschen. Med. Kl. **1929**, S. 417. — *Dietel Fr.*, Bacillus-abortus-Bang-Infektionen beim Menschen. M. med. Woch. **1927**, S. 1704. — *Duncan J. T.*, The role of the domestic cow in the epidemiology of undulant fever. Transact. R. Soc. Trop. Med. a. Hyg. **1924**, XVIII, S. 318; Contagious abortion and undulant fever. Br. med. j. **1925**, I, S. 554. — *Ehrlich K.*, Erfahrungen mit verschiedenen diagnostischen Methoden zur Feststellung des seuchenhaften Verkalbens. D. tierärztl. Woch. **1928**, S. 56. — *Ehrström*, Finska läkaresellskapets handlingar **1928**, S. 227 (nach Kristensen). — *Ernst W.*, Grundriß der Milchhygiene. 2. Aufl. **1926**, S. 196. — *Evans Alice C.*, Bacillus abortus in market milk. Science n. ser. **1915**, XLII, S. 352; Zbl. f. Bakt., I Ref., **1915**, LXIII, S. 526; Bacillus abortus in market milk. Wash. Acad. of Sci.

**1915**, V, S. 122; Zbl. f. Bakt., I. Ref., **1918**, LXVI, S. 133; Further studies on Bacterium abortus and related bacteria. I. The pathogenicity of B. lipolyticus for guinea pigs. J. of Inf. **1918**, XXII, S. 576; II. A comparison of B. abortus with B. bronchisepticus and with the organism which causes Malta fever. J. of Inf. **1918**, XXII, S. 580; III. Bacterium abortus and related bacteria in cow's milk. J. of Inf. **1918**, XXIII, S. 354; Malta fever. Cattle suggested as a possible source of infection, following a serological study of human serums. U. S. Publ. Health. Rep. **1924**, XXXIX, S. 501; Studies on Brucella (alkaligenes) melitensis. U. S. Publ. Health Serv. Hyg. Lab. Bull. **1925**, Nr. 143: I. Serologic classification of strains from human, bovine, caprine, porcine and equine sources. II. The nomenclature of the melitensis-abortus group of bacterial organisms. III. Experimental abortion in a cow produced by inoculation with a human strain. IV. Cattle as a source of human infection. V. Hogs as a possible source of human infection; Geographical distribution of the serologic groups of Brucella melitensis. Am. j. of trop. med. **1925**, V, S. 419; Human infections with organism of contagious abortion of cattle and hogs. J. of Am. med. ass. **1927**, LXXXVIII, S. 630. — *Eyre J.*, Contagious abortion and undulant fever. Br. med. j. **1925**, I, S. 554. — *Fabyan M.*, A contribution to the pathogenesis of B. abortus (Bang). J. of med. res. **1912**, XXVI, S. 441; The persistence of B. abortus (Bang) in the tissues of inoculated animals. J. of med. res. **1913**, XXVIII, S. 81. — *Favilli G.*, Ricerche e considerazioni critische sulla febbre mediterranea e sull' aborto epizootico. Zbl. f. Bakt., Abt. I. Ref., **1927**, LXXXIV, S. 456; Sulla patogenicità del bacillo di Bang per l'uomo. Boll. Istitut. Sieroterap. Milan. **1928**, III; Osservazioni sopra una epidemia di febbre ondulante nella provincia di Firenze. Sperimentale **1929**, LXXXIII, S. 515. — *Feusier M. L.* and *Meyer K. F.*, Principles in serologic grouping of B. abortus and B. melitensis. Correlation between absorption and agglutination tests. J. of Inf. **1920**, XXVII, S. 185. — *Ficai G.* et *Alessandrini A.*, Setticemia da Bacillus abortus (Bang) nell'uomo. Il Policlinico sez. prat. **1925**, XXXII, S. 113; Zbl. f. Bakt., I. Ref., **1925**, LXXIX, S. 562. — *Fitch C. P.* and *Lubbehusen R. E.*, A study of the presence of Bacterium abortus in the milk of cows which react to the agglutination test. Cornell Veterinarian **1924**, XIV, S. 299. — *Fleischmann* u. *Raddatz*, Eine Nahrungsmittelinfektion mit dem Bacillus abortus Bang. D. med. Woch. **1929**, S. 825. — *Fleischner E. C.* and *Meyer K. F.*, Observations on the presence of the Bacillus abortus bovinus in certified milk. Am. J. of dis. of childr. **1917**, XIV, S. 157; The bearing of cutaneous hypersensitiveness on the pathogenicity of the Bacillus abortus bovinus. Am. J. of dis. of childr. **1918**, XVI, S. 268; Prelimary observations on the pathogenicity for monkeys of the Bacillus abortus bovinus. Transact. of the Am. Pediatr. Soc. **1920**, XXXII, S. 141; Zbl. f. Bakt., I. Ref., **1921**, LXXII, S. 364. — *Fleischner E. C.*, *Meyer K. F.* and *Shaw E. B.*, A resumé of some experimental studies on cutaneous hypersensitiveness. Am. J. of dis. of childr. **1919**, XVIII, S. 577. — *Fleischner E. C.*, *Vecki M.*, *Shaw E. B.* and *Meyer K. F.*, The pathogenicity of Bacterium abortus and B. melitensis for monkeys, studies on the genus Brucella n. g. J. of Inf. **1921**, XXIX, S. 663. — *de Forest H.*, Infectious abortion of cattle as a complication of pregnancy of women. Am. J. of obstetrics **1917**, LXXVI, S. 221. — *Frei W.*, Übergang des Bacillus abortus Bang von Haustieren auf Menschen. Schweiz. med. Woch. **1929**, S. 334. — *Gaarde K.*, Septichaemi frembragt af Bacillus abortus bovis Bang. Ugesskr. Laeg. **1927**, S. 1141. — *Gabbi U.*, *Ponticaccia L.*, *Vercellana G.*, *Lorenzani G.*, Numero dedicato ai rapporti fra Brucella melitensis e Brucella abortus, Bibliografia generale. Giorn. di clin. med. **1928**, IX (Supplement). — *Gage E. E.* and *Gregory D. A.*, Human infection with Brucella melitensis, variety abortus, treated with mercurochrome. J. of Am. med. ass. **1926**, LXXXVII, S. 848. — *Giordano A. S.*, Brucella abortus infection in man. J. of Am. med. ass. **1929**, XCIII, S. 1957. — *Giraud P.*, Un cas de fièvre de Malte d'origine bovine probable. Presse méd. **1926**, S. 1609. — *Gräub E.*, Infektionen bei Menschen durch den Bacillus des infektiösen Abortus Bang. Schweiz. A. f. Tierheilk. **1927**, LXIX, S. 394. — *Grunert C. H.*, Bovine infectious abortion a public health menace. Vet. Med. **1927**, XXII, S. 45. — *Habs H.*, Die Menschenpathogenität des Bacteriums abortus Bang. Kl. Woch. **1928**, S. 453; Bacterium abortus Bang als Erreger septischer Erkrankungen beim Menschen. Zt. f. kl. Med. **1928**, CVIII, S. 445; Febris undulans (Bacterium abortus Bang) in Deutschland. Erg. d. inn. Med. **1928**, XXXIV, S. 567. — *Hadley F. B.* and *Beach B. A.*, An experimental study of infectious abortion in swine. Wiscons. Agr. Exp. Stat. Bull.

1922, Nr. 55. — *Hardy A. V.*, Maltafever, a problem for state and municipal laboratories. Publ. Health Rep. 1928, XLIII, S. 503. — *Hegler C.*, Drei Fälle von Febris undulans durch Bacterium abortus in Hamburg. D. med. Woch. 1928, S. 2187; Über Infektion des Menschen mit dem Bacterium abortus Bang. Med. Welt 1929, Nr. 30. — *Hetz J.*, Untersuchungen über den Nachweis des Bangschen Abortusbacillus in der Milch unter besonderer Berücksichtigung seines Vorkommens in der Stuttgarter Marktmilch. Vet. Med. Diss. Gießen 1921. — *van der Hoeden J.*, Agglutinatie-proven met Micrococcus (s. Brucella) melitensis Bruce en Bacterium abortus infectiosus Bang. Tijdschr. f. Diergeneesk. 1925, LII, S. 42; De Abortusbakterie van het rund (Bacterium abortus infectiosi Bang) ziehteverwekher bij den Mensch. Tijdschr. f. Diergeneesk. 1928, LV, S. 209; Het besmettelijk Verwerpen der Runderen in Verband met Ziekten van den Mensch. Tijdschr. f. Diergeneesk. 1928, LV, S. 1065; Bijdrage tot de Epidemiologie der Febris undulans van den Mensch in Nederland. Tijdschr. f. Diergeneesk. 1929, LVI, S. 217 u. 295. — *Hirsch*, Diskussionsbemerkung. M. med. Woch. 1929, S. 478. — *Huddleson J. F.*, The importance of an increased carbon dioxyd tension in growing Bacterium abortus (Bang). Cornell Veterinarian 1921, XI, S. 210; Is Bacterium abortus pathogenic for human beings? J. of Am. med. assoc. 1926, LXXXVI, S. 943. — *Hull T. G.* and *Black L. A.*, Undulant fever as a public health problem. J. of Am. med. ass. 1927, LXXXVIII, S. 463. — Human infections with Bacillus abortus. J. of Am. med. ass. 1925, LXXXIV, S. 1047. — *Izar G.*, Maltafieber und Chemotherapie. Seuchenbekämpfung 1928, V, S. 147. — *Järpe H.*, Sv. Läkartidn. 1928, XXV, S. 529. — *Jensen J. P.*, Spondylitis e bacillo abortus (Bang). Hosp. tid. 1928, S. 637. — *Keefer C. S.*, Report of a case of maltafever originating in Baltimore. Bull. Hopkins Hosp. 1924, XXXV, S. 6. — *Khaled Z.*, A comparative study of bovine abortion and undulant fever from the bacteriological point of view. J. of hyg. 1921, XX, S. 319; A comparative bacteriological study of bovine abortus and undulant fever. J. of hyg. 1924, XXII, S. 335. — *Kirschner C.* u. *Kunst L.*, Über das Vorkommen des infektiösen Abortus bei Rindern in Niederländisch-Indien und seine Bedeutung für die Humanpathologie. Nederlandsch. Ind. Bladen v. Diergeneesk. 1925, XXXVII, S. 242. — *Klimmer M.* u. *Haupt H.*, Ist das Corynebacterium abortus infectiosi Bang für Menschen pathogen? M. med. Woch. 1922, S. 146; Die pathogene Wirkung des Corynebacterium abortus infectiosi Bang. D. A. f. kl. Med. 1922, CXXXIX, S. 33. — *Koegel A.*, Beiträge zur Abortusforschung. M. tierärztl. Woch. 1923, S. 610, 617, 629, 641 und 1924, S. 73 u. 95. — *Kohlmann G.*, Die menschliche Infektion mit Bacillus abortus Bang, ihr klinischer Verlauf und ihre Behandlung. M. med. Woch. 1929, S. 562. — *de Korte W. E.*, A case of probable human infection with the bacillus of epizootic abortion. S. African med. record. 1924, XXII, S. 478 (nach Evans). — *Kreuter E.*, Über menschliche Infektion mit Bacillus Bang. Kl. Woch. 1927, S. 1380. — *Kristensen M.*, Undersoegelser over den Bang'ske abortbacils rolle som menneskepathogen mikrob. Ugesskr. Laeg. 1927, S. 1123; Untersuchungen über die Rolle des Bangschen Abortbacillus als menschenpathogenen Mikroben. Zbl. f. Bakt., I. Orig., 1928, CVIII, S. 89; Et aars erfaringer om Febris undulans i Danmark. Ugesskr. Laeg. 1928, S. 869. — *Kristensen M.* u. *Per Holm*, Bakteriologische und statistische Untersuchungen über Febris undulans in Dänemark. Zbl. f. Bakt., I. Orig., 1929, CXII, S. 281. — *Kritschewski J. L.* u. *Heronimus E. S.*, Über die Wirkung der Chinin- und Akridinderivate auf den Bacillus abortus Bang. A. f. Tierheilk. 1928, LVIII, S. 519. — *Larson W. P.* and *Sedgwick J. P.*, The complement fixation reaction of the blood of children and infants, using the Bacillus abortus as an antigen. Am. J. of dis. of childr. 1913, VI, S. 326. — *Ledoux A.* et *Clerc*, Fièvre ondulante d'origine bovine. Presse méd. 1928, S. 264. — *Legezynski St.*, Deux cas d'infection humaine par le bacille de l'avortement épizootique de la vache (Bacille de Bang). C. r. Soc. Biol. 1928, XCIX, S. 919. — *Leroy E.*, Maladie de Bang et maladie de Bruce. J. des practiciens. 1926, XL, S. 630; M. tierärztl. Woch. 1926, S. 788. — *Löffler W.*, Diagnostik der Febris undulans. Schweiz. med. Woch. 1929, S. 304. — *Lustig A.* u. *Vernoni G.*, Maltafieber. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 3. Aufl., 1927, IV, S. 511. — *Madsen Th.*, Undulant fever (B. abortus). League of nations. Health Organisation, Epidemiological Report Nr. 114, 15. Mai 1928; Über die durch Bacillus abortus (Bang) veranlaßten Infektionen. Epidemiol. Monatsbericht der Hygienesektion des Völkerbundes vom 15. Mai 1928. M. med. Woch. 1928, S. 1060. — *Manson-Bahr Ph.*, Fever of the undulant type in England and on the possibility of the

occurrence of B. abortus infection in man with an account of two cases. Arbeiten über Tropenkrankheiten und ihre Grenzgebiete, Reihe D, II (Nocht-Festschrift), **1927**, S. 272. — *Manson-Bahr Ph.* and *Willboughby H.*, A critical study of undulant fever. Br. med. j. **1929**, I. S. 633. — *Manzini G.*, Bacillus abortus (Bang) e Micrococcus melitensis (Bruce). Loro affenita ed azione patogena. Nuovo Vet. **1925**, S. 62; Jber. Vet. Med. **1925**, S. 61 und **1926**, S. 1134. — *Messieri A.*, L'infezione melitense dell'uomo di origine bovina. La nuova Veterinaria **1928**, S. 3; Berl. tierärztl. Woch. **1928**, S. 508. — *Meyer Chr.*, Beitrag zur Bang-Infektion des Menschen. D. tierärztl. Woch. **1929**, S. 81. — *Mohler J. R.* and *Traum J.*, Infectious abortion of cattle. 28. Rep. Bureau of Animal Industry for 1911. Washington **1913**, S. 147. — *Moore V. A.*, Relation of undulant fever in man to live stock sanitation. J. amer. vet. med. Assoc. **1929**, LXXIV (27), S. 605. — *Moore V. A.* and *Carpenter Ch. M.*, Undulant fever in man associated with Bacteria indistinguishable from Brucella abortus. Cornell Veterinarian. **1926**, XVI, S. 147. — *Moragas* u. *Gracia*, Die Verteilung und die Häufigkeit einiger Bakterienkrankheiten in Spanien. Med. Kl. **1926**, S. 1257. — *Morawitz*, Diskussionsbemerkung. M. med. Woch. **1929**, S. 1448. — *Müller R.*, Infektionen des Menschen durch Rinderabortus in der Rheinprovinz. M. med. Woch. **1929**, S. 606. — *Nagorsen*, Ein Beitrag von Bakterium-Bang-Infektion bei Menschen. Med. Kl. **1929**, S. 714. — *Nicoll M.* and *Pratt J. S.*, Does the Bacillus abortus Bang infect man? Am. J. of dis. of childr. **1915**, X, S. 203. — *Nicolle Ch., Burnet Et.* et *Conseil E.*, Le microbe de l'avortement épizootique se distingue de la fièvre méditerranéenne par l'absence de pouvoir pathogène pour l'homme. C. R. Ac. Sci. **1923**, CLXXVI, S. 1034. — *Nicolle Ch.* et *Conseil E.*, Vaccinations préventives par voie digestive chez l'homme dans la dysenterie bacillaire et la fièvre méditerranéenne. Ann. Pasteur **1922**, XXXVI, S. 579; C. R. Ac. Sci. **1922**, CLXXIV, S. 724. — *Nowak J.*, Le bacille de Bang et sa biologie. Ann. Pasteur **1908**, XXII, S. 541. — *Orpen L. J. J.*, A note on the connection between contagious abortion and undulant (Malta) fever in Rhodesia. South African Med. Record. **1924**, XXII, S. 75 und Transact. R. Soc. trop. med. a. hyg. **1924**, XVII, S. 521. — *v. Ostertag R.*, Zur Frage der Übertragbarkeit des Bacillus abortus Bang auf den Menschen. Zt. f. Fleisch- u. Milchhyg. **1928**, XXXVIII, S. 368. — *Polettini Br.*, Sui rapporti fra Micrococcus melitensis e Bacillus abortus (Bang). Ann. d'Ig. **1924**, XXXIV, S. 701; Ulteriore contributo alla questione dei rapporti fra M. melitensis e B. abortus Bang. G. di Batteriol. e Immunol. **1926**, S. 297; Zbl. f. Bakt., I. Ref., **1927**, LXXXIV, S. 457. — *Poppe K.*, Der infektiöse Abortus des Rindes (Bang-Infektion). Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 3. Aufl. **1928**, VI, S. 693; Bang-Infektion des Menschen. D. tierärztl. Woch. **1928**, S. 781; Über die Bang-Infektion. M. med. Woch. **1929**, S. 703; Berufsinfektionen des Tierarztes. Tierärztl. Rdsch. **1929**, S. 289; Tierarzt und Bangsche Krankheit. D. tierärztl. Woch. **1929**, S. 689. — *Prausnitz C.*, Infektionen der Menschen mit Bacillus abortus (Bang) Med. Kl. **1929**, S. 135. — *Pröscholdt O.*, Seuchenbekämpfung und Dauererhitzung. Molkerei-Ztg. **1926**, S. 425 u. 461. — *Ramsey W. R.*, The results of von Pirquet reactions. Am. J. of dis. of childr. **1915**, X, S. 201. — *Rimpau W.* u. *Steinert K.*, Bacillus abortus Bang bei Menschen. M. med. Woch. **1929**, S. 1209. — *Rosin H.* u. *Elheles G.*, Eine weitere Infektion mit Bacillus Bang. D. med. Woch. **1929**, S. 1640. — *Ross G. R.*, A serological study of undulant fever in Southern Rhodesia. J. of hyg. **1927**, XXVI, S. 403. — *Roux*, Vers. d. Ges. Schweizer Tierärzte **1928** (nach Frei). — *Sanarelli G.*, Infection par le melitococcus et le bacillus abortus chez l'homme. Press. méd. **1926**, S. 571. — *Schittenhelm A.*, Besonderheiten im Verlauf der Bangschen Erkrankung. M. med. Woch. **1929**, S. 1359. — *Schöttler*, Über die Sterilität der Stuten und Kühe und deren Behandlung auch durch künstliche Befruchtung. Zt. f. Geburtsh. **1926**, XC, S. 677. — *Schroeder E. C.*, Pure milk production and the abortus bacillus. Am. vet. rev. **1914**, XLIV, S. 467. — *Schroeder E. C.* and *Cotton W. E.*, The Bacillus of infectious abortion found in milk. 28. Annual Rep. Bur. of Animal Ind. for 1911. Washington **1913**, S. 139; Recent Bureau of Animal Industry Experiment Station bovine infectious abortion studies. J. am. vet. med. Assoc. **1925**, LXVI (19), S. 550. — *Schumann P.*, Diskussionsbemerkung. D. med. Woch. **1929**, S. 127. — *Schwarz M.*, Zum Nachweis der Abortus-Bangbakterien in der Milch. Zt. f. Fleisch- u. Milchhyg. **1929**, XXXIX, S. 175. — *Sedgwick J. P.* and *Larson W. P.*, Further studies on the epidemic abortion reactions in children. Am. J. of dis. of childr. **1915**, X, S. 197. — *Sheather A. L.*, The occurence of the

abortion bacillus in the milk of infected cows. J. of comp. path. a. therap. **1923**, XXXVI, S. 255; Contagious abortion and undulant fever. Br. med. j. **1925**, I, S. 554. — *Silberstein W.*, Über das Vorkommen menschlicher Infektionen mit dem Bacillus abortus Bang in der Provinz Brandenburg. D. med. Woch. **1929**, S. 1306. — *Simpson W. M.* and *Fraizer E.*, Undulant fever. Report of 63 cases occuring in and about Dayton, Ohio. J. of Am. med. ass. **1929**, XCIII, S. 1958. — *Sjoerslev N.*, Febris undulans, hervorgerufen durch Bacillus abortus Bang. M. med. Woch. **1928**, S. 1923. — *Skarić J.*, Über die Beziehungen des Bacillus melitensis (Bruce) zum Bacillus abortus infect. bovum (Bang). Zt. f. Hyg. **1922**, XCV, S. 358. — *Smith Th.*, The relation of Bacillus abortus from bovine sources to Malta fever. J. of exp. Med. **1926**, XLIII, S. 207. — *Smith Th.* u. *Fabyan M.*, Über die pathogene Wirkung des Bacillus abortus Bang. Zbl. f. Bakt., I. Orig., **1912**, LXI, S. 549. — *Spengler G.*, Ein Beitrag zur Infektion mit dem Bacillus Bang beim Menschen. Wr. kl. Woch. **1928**, S. 1709. — *Steinert K.*, Zur Frage: Ist der Bacillus abortus Bang für Menschen pathogen? M. tierärztl. Woch. **1926**, S. 73. — *Stresow*, Abortuserreger (Bacillus Bang) beim Menschen. Berl. tierärztl. Woch. **1929**, S. 232 u. 733. — *Thomsen A.*, Om Abortbacillens pathogene Egenskaber og om dens Udskillense med Maelken. Maanedskr. f. Dyrlaeger **1915/16**, XXVII, S. 33. — *Urbach E.*, Über eine neue, durch den Bacillus abortus infectiosi Bang erzeugte Hauterkrankung. Wr. kl. Woch. **1929**, S. 391. — *Veilchenblau*, Die Infektion mit dem Bacterium abortus Boum (Bang). M. med. Woch. **1927**, S. 1705. — *Vernoni G.*, Durch Rindvieh verursachtes „undulierendes Fieber", Infektion des Menschen durch den B. abortus (Bang). Immunität, Allergie und Infektionskrankheiten **1929**, II, S. 24. — *Vidal J.*, Sur la différenciation du micrococcus melitensis et du bacillus abortus par des substances chimiques. C. r. Soc. Biol. **1928**, XCIX, S. 1279. — *Vidal J.* et *Abella R.*, La différenciation du micrococcus melitensis et du bacille Bang par les agglutinines. C. r. Soc. Biol. **1928**, XCIX, S. 1271. — *Viviani R.*, A proposito della questione della patogenicita del Bacillus abortus di Bang nell'uomo. Policlinico sez. prat. **1925**, XXXII, S. 203. — *Vogl A.*, Anaemia infectiosa (Edelmann). M. med. Woch. **1929**, S. 653. — *Weigmann F.*, Über menschliche Infektionen mit Bacterium abortus Bang und ihre Verbreitung in Schleswig-Holstein. Kl. Woch. **1929**, S. 351; Bakteriologisches, Klinisches und Tierexperimentelles zur Frage der Infektion des Menschen mit Bacterium abortus Bang. A. f. Hyg. **1929**, CII, S. 77. — *Wendt H.*, Zur Vaccinetherapie des Febris undulans (Bacillus abortus Bang). M. med. Woch. **1929**, S. 149. — *Williams Ph. F.* and *Kolmer J. A.*, Complement fixation in abortions of women, with special reference to the B. abortus (Bang) and the B. abortivo-equinus. Am. J. of obstetrics **1917**, LXXV, S. 193. — *Wiltschke Fr.*, Ein Fall von Infektion mit Bacillus Bang. Wr. kl. Woch. **1929**, S. 686. — *Winkler M.*, Über die Ausscheidung des Bacillus abortus Bang mit der Milch. Vet. Med. Diss. Dresden-Leipzig **1919**. — *Zach E.*, Ein Fall von Bang-Infektion beim Menschen in der tschechoslowakischen Republik. Prag. A. f. Tiermed., Teil B, **1929**, IX, S. 213. — *Zeller H.*, Beziehungen zwischen dem Erreger des infektiösen Abortus der Rinder und des Maltafiebers. Berl. tierärztl. Woch. **1920**, S. 345. — *Zeller H.*, *Wedemann W.*, *Lange L.* u. *Gildemeister E.*, Über die sog. niedrige Dauerpasteurisierung der Milch mit besonderer Berücksichtigung der Abtötung von Seuchenerregern Zt. f. Fleisch- u. Milchhyg. **1928**, XXXVIII (Sonderheft). — *Ziemann H.*, Über die Behandlung des Maltafiebers und des infektiösen Abortes der Rinder mit Collargol und ähnlichen Präparaten. D. med. Woch. **1921**, S. 500. — *Zwick W.*, Forschungen über das seuchenhafte Verwerfen des Rindes während der letzten zwei Jahrzehnte. Arb. Reichsgesundheitsamt **1926**, LVII, S. 360. — *Zwick* u. *Krage*, Über die Ausscheidung von Abortusbacillen mit der Milch infizierter Tiere. Berl. tierärztl. Woch. **1913**, S. 41. — *Zwick* u. *Zeller*, Über den infektiösen Abortus des Rindes. Arb. Kais. Ges. **1913**, XLIII, S. 1. — *Zwick* u. *Wedemann*, Biologische Untersuchungen über den Abortusbacillus. Arb. Kais. Ges. **1913**, XLIII, S. 130.

# Asthma bronchiale als allergische Erkrankung.

Von Oberarzt Dr. **Robert Blum,** Augsburg*.

Inhaltsübersicht.

Seite
Über den Begriff der Allergie . . . . . 427
Allergene und allergische Reaktionen . . . . . 429
Allgemeine Ätiologie und Pathogenese des allergischen Asthmas . . . . . 431
Spezielle Ätiologie des allergischen Asthmas . . . . . 434
1. Allergie gegenüber Arzneimitteln (Arzneiasthma) . . . . . 434
2. Allergie gegenüber Pollenarten (Pflanzenasthma) . . . . . 436
3. Allergie gegenüber Produkten der tierischen Haut (Tierasthma) . . . . . 437
4. Allergie gegenüber Nahrungsmitteln (Nahrungsmittelasthma) . . . . . 440
5. Allergie gegenüber bakteriellen Produkten (Parasitenasthma) . . . . . 443
6. Allergie gegenüber Haus- und Klimafaktoren (Klimaasthma) . . . . . 445
Diagnose des allergischen Asthmas . . . . . 448
1. Die Anamnese . . . . . 448
2. Die Hautreaktionen . . . . . 452
*a)* Ihre Technik und Gefahren . . . . . 452
*b)* Ihre Bewertung . . . . . 453
*c)* Die Sonderstellung der Reaktionen mit Extrakten von Menschenhautschuppen . . 456
3. Die allergenfreie Kammer als diagnostisches Hilfsmittel . . . . . 457
Prognose des allergischen Asthmas . . . . . 459
Therapie des allergischen Asthmas . . . . . 460
Über den Begriff des funktionellen Emphysems . . . . . 463
Regionäre Verbreitung des allergischen Asthmas . . . . . 465
Die Rolle der Psyche im Krankheitsbilde des allergischen Asthmas . . . . . 468
Schlußbemerkungen . . . . . 470

## Über den Begriff der Allergie.

Im Anfang der Dinge, die uns in den folgenden Blättern beschäftigen sollen, steht der Name *v. Pirquets*. Von ihm stammt der Begriff der Allergie. Das griechische ἄλλον ἔργον heißt zu deutsch anderes Werk, oder verständlicher ausgedrückt, veränderte Reaktionsfähigkeit. *Pirquet* wandte den Begriff der Allergie ursprünglich auf die veränderte Reaktionsfähigkeit an, die tuberkulös Infizierte auf Berührung mit Substanzen des Tuberkelbacillus — Tuberkulin — im Gegensatz zu Gesunden zeigten. Von hier aus erweiterte *Pirquet* selbst bereits den Begriff und definierte ihn allgemeiner als die veränderte Reaktionsfähigkeit, die der menschliche Organismus durch Überstehen einer Krankheit oder Vorbehandlung mit körperfremden Substanzen erwirbt. Amerikanische Autoren (*Walker, Cooke, Coka* u. a.) haben diese Gedankengänge *Pirquets* aufgegriffen

* Aus der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses (Direktor: Prof. *F. Pori*).

und sodann den Begriff der Allergie noch weiter gefaßt und ihn auf eine große Gruppe von Krankheiten mit specifischer Ätiologie ausgedehnt, die uns heute vor allem durch die zahlreichen und gründlichen Arbeiten des holländischen Forschers *Storm van Leeuwen*[1] als allergische Krankheiten geläufig sind. Ein Überblick über die moderne Weltliteratur zeigt, daß die Allergieforschung in fremden Ländern, besonders in Amerika, fast noch größerem Interesse begegnet als bei uns.

*Storm van Leeuwen* erkennt durchaus und ausdrücklich die von den Amerikanern in diesen Fragen geleistete Pionierarbeit an, wenn er auch auf Grund seiner eigenen Forschungen teilweise zu anderen Detailergebnissen gekommen ist. Bezüglich unseres speziellen Gegenstandes sei dabei gleich der sog. Haus- und Klimaallergene Erwähnung getan, denen *Storm van Leeuwen* im Gegensatz zu amerikanischen Autoren in der Ätiologie der allergischen Krankheiten und insbesondere des uns hier allein interessierenden Asthma bronchiale eine weitaus überragende Bedeutung zuerkennt. Mit *Kaemmerer*[2, 3, 4] halten wir es nun am zweckentsprechendsten, den Begriff der Allergie als den umfassendsten Ausdruck einer specifischen Reaktivität aufzufassen. Allergie ist nach der Definition *Kaemmerers* eine teils angeborene, teils erworbene specifische Reaktivität gegen bestimmte, für den normalen Organismus (in der in Frage kommenden Quantität) harmlose, im übrigen sehr verschiedenartige Stoffe. Diese Stoffe nennen wir Allergene. Mit noch anderen Worten verstehen wir also heute unter Allergie die Bereitschaft des menschlichen Körpers, auf die Einbringung von Substanzen, denen gegenüber er einen veränderten Reaktionszustand erworben hat, mit Krankheitssymptomen zu antworten. Diese Bereitschaft des Organismus setzt, da nicht alle Individuen so reagieren, eine — dem Wesen nach noch unbekannte — Disposition voraus, auf Grund deren dieser veränderte Reaktionszustand manifest wird. Diese Disposition kann angeboren oder auch erworben sein, die Allergie kann demnach gleich beim ersten Kontakt mit dem Allergen in Erscheinung treten, ihr kann aber auch eine wiederholte Berührung und dadurch Sensibilisierung durch das pathogene Agens vorausgehen.

In einer überaus interessanten und lesenswerten Abhandlung hat vor kurzem *Mayerhofer*[5] den Allergiebegriff *v. Pirquets* und seine Entwicklung bis auf die heutige Zeit dargestellt. Er zeigt in geistvoller Weise die extensive Wirkung der *Pirquet*schen Allergielehre, die gerade jetzt das 25jährige Jubiläum ihres Bestandes feiern kann, als allgemeine Leitidee in Medizin und Biologie auf. *Mayerhofer* weist mit Recht darauf hin, daß gerade die Allergielehre im Gegensatz zu so vielen anderen modernen Theorien, Hypothesen und Spekulationen mit zunehmendem Alter immer wichtiger und gefestigter wurde und wie sie, aus dem soliden Milieu echter klinischer Beobachtungen hervorgegangen, der weiteren Forschung bis zum heutigen Tage Neuland auf Neuland erobert hat. Wie außerordentlich befruchtend, ja geradezu umwälzend, auf unsere Anschauungen über Diagnose und Therapie des Asthma bronchiale die *Pirquet*schen Gedankengänge gewirkt haben, soll im folgenden zu zeigen versucht werden.

Nahe verwandt mit dem Begriff der Allergie sind die *Behring*schen Begriffe der Idiosynkrasie, Diathese und Anaphylaxie (s. auch *Hansen*,

Allergie, Anaphylaxie, Idiosynkrasie. In *Klemperers* Neue Deutsche Klinik 1928, Bd. 1, S. 271). Ohne uns dabei auf subtile Definitionen und Abgrenzungen einlassen zu wollen, sei hier hervorgehoben, daß es sich bei den Genannten um den Ausdruck einer Überempfindlichkeit handelt, während bei der Allergie der Schwerpunkt auf der Andersempfindlichkeit ruht, wie schon die sprachliche Bedeutung des Wortes klar und unzweideutig zum Ausdruck bringt. Idiosynkrasie und Anaphylaxie sind jedenfalls nach unserer heutigen Anschauung Unterabteilungen des umfassenderen Begriffes der Allergie, nach *Doerr*[6] Manifestationen des allergischen Zustandes, wobei für den Kliniker besonders wichtig ist, daß eine symptomatologische Differentialdiagnose dieser beiden Allergieformen nicht gestellt werden kann. Die Bezeichnung „Allergie" hat sich zudem im Sprachgebrauch der deutschen Literatur besonders in Form der sog. „allergischen Krankheiten" durch die Arbeiten *Storm van Leeuwens, Kaemmerers, Schwenkenbechers*[7] u. a. so eingebürgert, daß sie nicht mehr verlassen werden kann, ohne Verwirrung zu stiften. Besonders interessant und für die Forschung wichtig erscheint die passive Übertragbarkeit der Allergie nach der Methode von *Prausnitz* und *Kuestner,* wie *Storm van Leeuwen* und *Kremer*[8] vor allem für die Schimmelpilzallergie nachgewiesen haben.

## Allergene und allergische Reaktionen.

Als Allergene bezeichnen wir nun solche Substanzen, die bei Berührung mit den dazu disponierten oder für sie sensibilisierten Individuen geeignet sind, allergische Symptome oder sogar einen ganzen Komplex von Symptomen hervorzurufen. Gerade dieses überaus charakteristische Merkmal der Allergene, nur bei bestimmten Individuen pathogen zu sein und beim Normalen entweder gar keine oder zum mindesten ganz andere Symptome in Erscheinung treten zu lassen, muß man sich zum Verständnis der allergischen Reaktionen und allergischen Krankheiten stets vor Augen halten.

So groß die Zahl der uns bereits bekannten Allergene auch ist, immer noch gibt es neue zu entdecken, und ein Ende ist vorerst noch nicht abzusehen. Die bisher bekannt gewordenen und geläufigen Allergene lassen sich in sechs große Gruppen einteilen, von denen jede einzelne wieder in nahezu beliebig viele Untergruppen zerlegt werden kann. Es sind dies die Gruppen der Arzneimittel und chemischen Stoffe, Pollenarten, Produkte der tierischen Haut (Haare, Federn u. s. w.), Nahrungsmittel, bakteriellen Produkte und schließlich der sog. Haus- und Klimafaktoren im weitesten Sinne des Wortes.

Über die chemische Natur der Allergene, als des wirksamen Prinzips in den genannten Stoffen, liegen zahlreiche experimentelle Arbeiten vor, ohne daß bisher eine eindeutige Klärung dieser Frage erzielt worden wäre. In erster Linie kommen natürlich Eiweiß, eiweißähnliche Körper und Eiweißabbauprodukte in Frage. *Kaemmerer* ist der Ansicht, daß nicht etwa nur Eiweißkörper, sondern Substanzen fast beliebiger Zusammensetzung allergische Reaktionen auslösen können. Es ist dies eine Ansicht, die umsomehr zur Gefolgschaft reizt, je mehr man sich mit diesen Dingen beschäftigt und je größere Erfahrungen man auf dem Gebiete

der allergischen Krankheiten sammelt. Für Pollenextrakte haben die Untersuchungen *Farmer Loebs*[9, 10, 11] ergeben, daß das wirksame Prinzip ein Eiweißkörper ist oder eine an einen Eiweißkörper fest gebundene oder nur in Verbindung mit einem Eiweißkörper wirksame Substanz darstellt. Auch für das Zustandekommen einer Arzneimittelallergie scheint festzustehen, daß die Bindung des Arzneimittels an Körpereiweiß den entscheidenden Faktor ausmacht.

Kommt ein sensibilisierter Mensch mit Allergenen, d. h. mit seinen Allergenen, gegen die er überempfindlich ist, in Berührung, so reagiert er darauf mit ganz bestimmten und gut bekannten „allergischen" Symptomen. Diese allergischen Symptome oder Reaktionen lassen sich zwanglos nach Organen oder Organsystemen einteilen, lediglich zum Zwecke des orientierenden Überblicks und ohne auf Vollzähligkeit Anspruch zu machen, hat *Kaemmerer* sie tabellarisch zusammengestellt.

**Allergischer Symptomenkomplex nach Kaemmerer.**

Allgemeinsymptome: Temperaturschwankungen (besonders Temperatursenkung), Blutdrucksenkung, Kollaps, Chok, cerebrale Krämpfe.

Haut: Juckreiz, Quaddel, Urticaria, *Quincke*sches Ödem, Entzündung, Hämorrhagien.

Schleimhäute: Niesreiz, Schnupfen, Entzündung, Conjunctivitis, Bronchialspasmen, Magenstörungen (z. B. Erbrechen), Durchfall.

Blut: Leukocytensturz, Eosinophilie, hämoklasische Krise.

Gefäßsystem: Blutdrucksenkung, Vasomotorenlähmung, lokale Gefäßerweiterungen und Exsudationen.

Selbstverständlich brauchen alle diese Symptome und Reaktionen nicht alle auf einmal aufzutreten, meist ist der allergische Symptomenkomplex nur höchst rudimentär ausgebildet, nach dem jeweiligen „Chokorgan", wie wir es nennen können, überwiegt bald das eine, bald das andere Symptom. Wenn uns auch in der vorliegenden Arbeit im wesentlichen nur das Asthma bronchiale, d. h. diejenige Form des allergischen Symptomenkomplexes beschäftigen soll, die uns als allergische Reaktion der Bronchialmuskulatur, als Bronchialspasmen, imponiert, so werden doch auch die übrigen allergischen Symptome immer wieder auch in diesem sonst so klar umrissenen Krankheitsbilde eine Rolle spielen. Bei der Durchsicht des allergischen Symptomenkomplexes fällt auf, daß vor allem die Capillaren und die Organe mit glatter Muskulatur im Vordergrunde stehen, also alles Organe, die im wesentlichen von der Steuerung durch das vegetative Nervensystem anhängig sind. Die Bluteosinophilie, über die eingehende Untersuchungen von *Storm van Leeuwen* und *van Niekerk** vorliegen, steht dabei in keinem Zusammenhang mit der Intensität der Asthmaerscheinungen. Sie deutet mehr auf eine Anfalls- als auf eine Krankheitsbereitschaft hin.

Wollen wir nunmehr auf Grund dieser Überlegungen eine Definition des Begriffes der „allergischen Krankheiten" geben, so verstehen wir unter dieser Bezeichnung solche Krankheiten, bei denen durch

* *Storm van Leeuwen* und *van Niekerk,* Über die Bluteosinophilie bei Allergikern. Zt. f. exp. Med. 1928, LXIII, 393.

eine bestimmte exogene Ursache, „das Allergen", ein allergischer Symptomenkomplex in mehr oder weniger deutlicher Ausprägung hervorgerufen wird. *Storm van Leeuwen* rechnet zu ihnen das Heufieber, die weitaus meisten Fälle von Bronchialasthma, viele Fälle von Urticaria, Ekzem, *Quincke*schem Ödem, bestimmte Fälle von *Menière*scher Krankheit, und wahrscheinlich auch die Gicht und bestimmte Formen von Epilepsie. Auch manche Formen von Magen-Darm-Störungen und Schwangerschaftstoxikosen (Eklampsie), ebenso die Migräne gehören hierher oder werden wenigstens von den Autoren in Beziehungen zu allergischen Krankheiten gebracht. *Schwenkenbecher*[12] hält es für unzweifelhaft, daß wir in nächster Zeit noch manches andere Krankheitsbild als allergische Reaktion erkennen werden, er schließt dies aus Überempfindlichkeitserscheinungen gegenüber Metallen (Kupfer, Quecksilber, Nickel u. s. w.) bei bestimmten disponierten Individuen. Wenn durch sie eine Stomatitis oder Migräne hervorgerufen werden kann, so ist anzunehmen, daß auch andere Bilder der Allergie auf diese Weise ausgelöst werden können.

## Allgemeine Ätiologie und Pathogenese des allergischen Asthmas.

*Kaemmerer* hat schon vor Jahren die Ansicht vertreten, daß die Pathogenese des Asthmas nicht einheitlich ist insofern, als der dieser Erkrankung zu grunde liegende paroxysmale Bronchospasmus unter verschiedenen Bedingungen zu stande kommen und — möchten wir hinzufügen — ausbleiben kann. An dieser feststehenden Tatsache haben auch die neueren und neuesten Fortschritte in der Allergieforschung wenigstens im Prinzip nichts zu ändern vermocht. Auch heute noch müssen wir für das Asthma bronchiale die verschiedensten Ursachen anerkennen, wenn auch zweifellos durch die Arbeiten der schon zitierten Autoren, zu denen für das Spezialgebiet der Asthmaforschung noch besonders *Klewitz*[13] zu nennen ist, das Interesse für die allergische Genese weitaus in den Vordergrund gerückt ist und sich die Erkenntnis immer mehr durchsetzt, daß auch rein der Zahl nach die Fälle, bei denen eine allergische Ursache erwiesen oder wenigstens wahrscheinlich gemacht werden kann, ganz bedeutend überwiegen Die Ansicht *Kylins*[14], daß der Asthmaanfall das Produkt zweier verschiedener Faktoren, nämlich Störungen des vegetativen Systems und auslösende Reize, zu denen er unter anderen auch allergische rechnet, sei, scheint uns das Problem unnötigerweise zu komplizieren. Störungen des vegetativen Systems sind eben in diesem Falle bereits allergische Reaktionen. Uns ist jedenfalls nach dem Heufieber, als der allergischen Erkrankung κατ' ἐξοχήν, das Asthma bronchiale nicht nur die häufigste und daher praktisch bedeutungsvollste, sondern auch die interessanteste der allergischen Erkrankungen geworden.

Wie bei allen anderen allergischen Erkrankungen, so fällt zunächst auch beim Asthma auf, daß von Menschen, die in ganz der gleichen Weise mit allergischen Substanzen in Berührung kommen, die einen erkranken, die anderen nicht. Diese Tatsache führt zunächst einmal zu der von nahezu allen Autoren anerkannten Vererbbarkeit des Asthmas. Die Frage, in der nicht so völlige Übereinstimmung herrscht, ist nur die, was vererbt wird. Ist es das Asthma

selbst, oder soll man die Erblichkeit weiter und allgemeiner auf die allergische Diathese überhaupt ausdehnen? Für die Idiosynkrasien vertritt *Doerr* die hinreichend bekannten Beobachtungstatsachen, daß die Specifität ebensowenig vererbt wird wie der Reaktionstypus. Die Eltern können beispielsweise an einer Urticaria nach Genuß von Erdbeeren, die Kinder an einem durch Aspirin auslösbaren Asthma leiden. *Doerr* betrachtet demnach die idiosynkrasische Erbanlage als pathologische Steigerung der physiologischen Sensibilisierbarkeit des Menschen. So glaubt auch *Kaemmerer* nicht, daß das Asthma selbst, sondern im wesentlichen nur die allergische Diathese im allgemeinen vererbt wird. Die gleiche Anschauung hat auch *Eskuchen*[15], der als „Akt der Sensibilisierung" bezeichnet, wenn aus der latenten, meist unspecifischen Neigung durch einmaligen oder wiederholten Kontakt mit dem Allergen die manifeste specifische Überempfindlichkeit entsteht. „Weckung der Überempfindlichkeit" nennt *Eskuchen* den viel selteneren Fall, daß die latente specifische Überempfindlichkeit sich gleich bei dem ersten Kontakt mit dem schädigenden Agens offenbart.

Interessante Studien über den hereditären Faktor bei allergischen Krankheiten verdanken wir *Balyeat*[16]. Schon das Kind kann mit einer specifischen Überempfindlichkeit geboren werden, vererbt wird nach diesem Autor trotzdem nur die Fähigkeit zur Sensibilisierung, nicht die specifische Überempfindlichkeit. Die Vererbung folgt dem *Mendel*schen Gesetz. Je früher ein Individuum sensibilisiert wird, um so größer ist die Neigung zur polyvalenten Sensibilisierung. *Balyeat* sieht die Vererbung als wichtigsten Faktor bei der Entstehungsmöglichkeit von Asthma und Heufieber an.

Wenn im allgemeinen die Statistiken eine familiäre Belastung bei etwa 50% aller Asthmatiker annehmen, so bezieht sich dies nicht ausschließlich auf das Vorkommen von Asthma in der Ascendenz, sondern es werden auch die anderen heute als allergische bekannten Krankheitszustände einbezogen. Auch nach unserem eigenen Material scheint uns die Vererbung der allergischen Diathese überhaupt der wesentlichste Punkt zu sein, das Asthma selbst ließ sich nur verhältnismäßig selten in der direkten Ascendenz nachweisen, häufiger schon in Seitenlinien, bei Brüdern oder Schwestern des Vaters und der Mutter. Bei einmal vorhandener Allergie scheint der specifische Reaktionstypus lediglich von den verschiedenen Lebensbedingungen und beständig wechselnden Sensibilisierungsmöglichkeiten abzuhängen. Dabei sieht *Storm van Leeuwen* gerade für das Asthma den wesentlichsten Faktor der Erblichkeit in einer vermehrten Permeabilität bzw. Vulnerabilität der Haut und der Schleimhäute. Als Beweis hierfür sieht er an, daß 50% seiner Asthmatiker in der Jugend an einer specifischen Form des Ekzems des Gesichtes (Milchschorf) gelitten hatten, 30% hatten früher Bronchitis, bei den übrigen 20% ließen sich in der Anamnese Krankheiten nachweisen, die eine vermehrte Permeabilität oder Vulnerabilität der Darmwand bewiesen wie Typhus abdominalis, Ulcera ventriculi u. s. w., oder sie hatten Masern oder Keuchhusten gehabt. Selbst die Grippeepidemie der Nachkriegszeit hält *Storm van Leeuwen* für eine Reihe von Asthmafällen für verantwortlich.

Auch unsere Asthmatiker berichteten fast regelmäßig von früher durchgemachten Hautausschlägen, Bronchitiden, Masern, Urticaria, Neigung zu

Durchfällen, Migräne und anderen allergischen oder wenigstens dem allergischen Symptomenkomplex zuzurechnenden Krankheiten. Als Beispiel sei der Fall einer 58jährigen Kranken angeführt, die als Kind Masern hatte und seit ihrem 25. Lebensjahre asthmatisch ist. In den ersten 10 Jahren ihres Leidens hatte sie regelmäßig im Frühjahr und Herbst „Katarrh", wobei der Schnupfen oft nur einige Stunden dauerte. Auch jetzt noch schwellen ihr des Nachts oft für wenige Stunden beide Hände an, die nahen Beziehungen des Asthmas zu anderen allergischen Erkrankungen, in diesem Falle zum *Quincke*schen Ödem, treten hier deutlich hervor.

*Zickgraf*[17] berichtet über interessante Beobachtungen von „Mutationen" allergischer Zustände. Er versteht hierunter die Ablösung einer Allergieform durch die andere, wie folgendes Beispiel zeigt:

57jährige Frau. Mit 40 Jahren Gicht, Magen-Darm-Störungen, Urticaria nach Pyrazolonverbindungen. Mit 49 Jahren Asthma, Stillstand der Gicht. Mit 53 Jahren, ohne Klima- oder Wohnungswechsel, Aufhören der Asthmaanfälle, dafür schnelles Fortschreiten der Gicht.

*Simmel*[18] lehnt den Ausdruck „Mutationen" für derartige Beobachtungen ab und will in ihnen nur einen Wechsel der Manifestationen im Leben des Allergikers sehen. Daß interkurrente akute Infektionskrankheiten Asthmaanfälle vorübergehend zum Schwinden bringen können, ist bekannt und auch von uns wiederholt beobachtet. Wie dagegen eine Mitteilung *Spieglers*[19], der Asthma bei Mutter und Tochter, beide Male in der Schwangerschaft, verschwinden sah, zu erklären ist, bleibt die Frage. *Wiechmann*[20] will die Fälle *Spieglers* durch die nach der sauren Seite verschobene Stoffwechsellage in den letzten Monaten der Schwangerschaft erklären. *Schwenkenbecher* denkt in derartigen Fällen, die er auch beobachtet hat, an eine Umstimmung des Organismus, Veränderungen der inneren Sekretion u. dgl. durch die Schwangerschaft, wie er umgekehrt an eine erhöhte Bereitschaft zur Überempfindlichkeit zur Zeit der Menses erinnert. Auch in der Gravidität kommt eine solche vor, *Schwenkenbecher* nimmt hier eine Art von Autoallergisierung des Organismus an.

Dabei erhebt sich noch eine weitere Frage. Es muß auffallen, daß selbst bei vorhandener allergischer Diathese nach einmal durchgemachter Erkrankung die Allergie gewissermaßen auch latent bleiben kann, keine weiteren Manifestationen der Allergie im späteren Leben aufzutreten brauchen. *Storm van Leeuwen* trägt diesen Gedankengängen in folgenden Erwägungen Rechnung: Wenn ein Kind an Gesichtsekzem leidet, so werden Allergene der Luft in die Haut eindringen und das Kind sensibilisieren. Es kann aber auch das Umgekehrte eintreten, das Kind wird statt sensibilisiert i m m u n i s i e r t. Glücklicherweise werden so die meisten Menschen immunisiert, die Minderzahl, die dieses Glück nicht hat, wird allergisch infolge Sensibilisierung durch die eingedrungenen Allergene. *Storm van Leeuwen* folgert daraus, daß seine Annahme der vermehrten Verletzbarkeit der Haut oder der Schleimhäute allein nicht genügt, die Ätiologie des Asthmas befriedigend zu erklären. Es bleibt immer noch unverständlich, w a r u m das allergische Individuum sensiblisiert und nicht immunisiert wird. Er nimmt daher an, daß dem Allergiker eine gewisse immunisierende Fähigkeit des Körpers fehlt, die andere besitzen. Es scheinen dem Autor demnach zum Zustandekommen einer Allergie z w e i Faktoren nötig zu sein, nämlich die erhöhte Haut- bzw. Schleim-

hautempfindlichkeit und der Mangel einer immunisierenden Fähigkeit des Organismus.

In manchen Fällen scheint allerdings schon der erstgenannte Faktor zu genügen, wie aus dem Bericht *Anconas* über eine Asthmaepidemie gefolgert werden kann. Es handelte sich hier um eine durch eine Milbenart als specifisches Allergen hervorgerufenes gehäuftes Auftreten von Asthma bei nicht weniger als 21 mit Getreide in einer Müllerei beschäftigten Arbeitern. *Kaemmerer* schließt hieraus auf einen reinen Sensibilisierungsvorgang, bei dem eine besondere allergische Disposition keine Rolle zu spielen scheint. Unseres Erachtens bedürfte es hierzu des Beweises, daß sämtliche in der Müllerei beschäftigten Leute an Asthma erkrankten und nicht außer den genannten 21 noch andere arbeiteten, die frei von Asthma blieben. Da uns die Arbeit *Anconas* im Original nicht zugänglich war, sind wir nicht in der Lage, zu diesem wichtigen Punkte Stellung zu nehmen.

## Spezielle Ätiologie des allergischen Asthmas.

### 1. Allergie gegenüber Arzneimitteln (Arzneiasthma).

Hierbei handelt es sich nicht um die jedem Arzte geläufigen Erscheinungen rein quantitativer Überempfindlichkeit, wie sie für Alkohol, Nicotin, Cocain, um nur einige der bekanntesten zu nennen, beschrieben sind. Für sie ist charakteristisch, daß sie beim Überempfindlichen im Prinzip die gleiche Wirkung auslösen wie beim Normalen, daß nur quantitativ stärkere Reaktionen erfolgen. So stirbt beispielsweise ein cocainüberempfindliches Individuum an einer Dosis, die sich noch unterhalb der Maximaldosis bewegt, unter genau den gleichen Erscheinungen, die ein normalempfindlicher Mensch auf Verabreichung einer Letaldosis zeigen würde. Ganz anders die qualitative Überempfindlichkeit des Allergikers. Hier ist das entscheidende Merkmal, daß der Betreffende auf die Einführung des Arzneimittels nicht stärker, sondern anders reagiert als ein Normaler. Er reagiert nicht mit den typischen Vergiftungserscheinungen des überdosierten Normalen, sondern mit dem mehr oder minder deutlich ausgeprägten allergischen Symptomenkomplex.

Für unsere spezielle Fragestellung kann das Ipecacuanhaasthma der Apotheker als charakteristisches Paradigma dienen. Bei ihm ist die Allergie fast ausnahmslos nicht angeboren, sondern erworben, es ist gleichzeitig auch das Schulbeispiel des sog. „Berufsasthmas". Das Asthma tritt meist nicht beim ersten Kontakt mit der Droge in Erscheinung, sondern erst nach längerer — oft mehrjähriger — Beschäftigung mit ihr. Wir müssen daher annehmen, daß in diesen Fällen eine langsame und unmerkliche Sensibilisierung des offenbar von Hause aus allergisch disponierten Organismus stattgefunden hat, die dann schließlich zur manifesten Erkankung führte.

Außer dem Ipecacuanhaasthma kennen wir noch eine ganze Reihe von in die Gruppe des Arzneiasthmas zu rechnenden Erkrankungen. So betont *Balyat*[21] die Wichtigkeit der Iriswurzel, die zur Herstellung von Puder, Creme, Seife und Badesalz Verwendung findet, als ätiologischen Faktor beim Asthma. *Eskuchen* erwähnt den Fall einer Sängerin, bei der die scheinbar durch Lampen-

fieber bedingten Asthmaanfälle prompt ausblieben, nachdem sie ihren Reispuder, gegen den sie überempfindlich war, durch einen anderen ersetzt hatte.

Weiterhin gehört hierher das Ursolasthma der Fellfärber, ebenso wie das Ipecacuanhaasthma gleichzeitig ein Berufsasthma. Ursol ist ein künstlicher Anilinfarbstoff, der bei der Beizung der Felle verwandt wird. Nach längerer Beschäftigung mit diesem Farbstoff treten bei Fellfärbern und Kürschnern nicht selten asthmatische Anfälle auf, die mit der Entfernung der Kranken aus dem Beruf prompt zu verschwinden pflegen. *Curschmann*[22] und Mitarbeiter haben sich mit diesen Dingen eingehend beschäftigt, und auf Grund ihrer Arbeiten kann keinem Zweifel mehr unterliegen, daß das Ursolasthma zu den allergischen Erkrankungen zu zählen ist. Neuerdings haben *Bock*[23], *Genkin* und *Owtschinski*[24] versucht, die allergische Genese des Ursolasthmas zu bestreiten, letztere beiden indem sie das Ursol lediglich als physiko-chemisches Reizmittel der oberen Luftwege gelten lassen wollen. Diese beiden Autoren kommen zu ihrer Anschauung deshalb, weil sie die Hautreaktionen negativ fanden und außerdem deshalb, weil bei der Mehrzahl ihrer Kranken funktionelle Veränderungen des Nervensystems und der psychischen Sphäre festzustellen waren. Wir glauben indes nicht, daß diesen Argumenten zwingende Beweiskraft zuzuerkennen ist, einmal, weil überhaupt, wie später noch zu erörtern sein wird, die Hautreaktionen in den meisten Fällen von sicherer Arzneimittelallergie im Stiche zu lassen pflegen, zum andern, weil psychische Faktoren in nahezu allen länger bestehenden Asthmafällen eine nicht zu übersehende Rolle spielen, ohne primär ätiologisch in Frage zu kommen. Auch davon wird noch die Rede sein müssen.

Als vielleicht wichtigste, weil prognostisch so ungünstige Form der Arzneimittelallergie sei das Aspirinasthma unter allen anderen hervorgehoben. *Storm van Leeuwen*[25] schätzt die Zahl der Aspirinasthmatiker auf etwa 10% aller Fälle von Asthma bronchiale überhaupt, wobei nur solche berücksichtigt sind, bei denen mindestens 10—100 *mg* Aspirin deutliche Anfälle auslösten. Das ist eine außerordentlich hohe Zahl, auf Grund derer die Aufstellung einer besonderen „Aspiringruppe“ der Asthmatiker, wie *Storm van Leeuwen* es tut, allerdings gerechtfertigt erscheint. Diese Aspiringruppe nimmt ätiologisch, symptomatologisch, prognostisch und therapeutisch eine ganz charakteristische Sonderstellung in der Pathologie des Asthmas ein. Ganz besonders bemerkenswert ist hier die fast paradox anmutende Tatsache, daß unter den übrigen 90% der nicht aspirinüberempfindlichen Asthmatiker *Storm van Leeuwens* ausgerechnet Aspirin die Anfälle manchmal günstig beeinflußte. Auch wir verfügen über einen derartigen Fall. Bei den zur Aspiringruppe dagegen gehörenden Fällen verursachte dieses Medikament immer Asthmaanfälle, die sogar meistens in einen Status asthmaticus übergingen. *Storm van Leeuwen* sah Kranke, bei denen nach 200 *mg* Aspirin der Status nicht weniger als fünf Tage andauerte, um dann erst ganz allmählich zu weichen. Das praktisch für uns Wichtigste an der Aspirinüberempfindlichkeit ist die ganz extrem schlechte therapeutische Beeinflußbarkeit dieser Asthmafälle. Bei einigen Patienten *Storm van Leeuwens* fing die ganze Krankheit damit an, daß sie, die nie vorher Asthma kannten, auch keine ererbte Disposition besaßen, eine Aspirintablette nahmen und danach akute Atemnot bekamen. Hautreaktionen mit Aspirin fielen ausnahmslos

negativ aus, eine sonst so segensreiche desensibilisierende Therapie erwies sich als äußerst schwer durchführbar, mitunter sogar gefährlich. Somit ist auch die Prognose der Aspirinasthmatiker als durchaus schlecht zu bezeichnen. Interessant und symptomatologisch wichtig ist die Beobachtung *Storm van Leeuwens*, daß die Asthmatiker der Aspiringruppe fast immer eine erhöhte Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen zeigten. Seine Untersuchungen mit *Dzrimal* weisen darauf hin, daß dieses Phänomen vielleicht mit einer verminderten Bindungsfähigkeit für Salicylsäure im Blute von Asthmatikern zusammenhängt. Die im ganzen noch vielfach ungeklärte Sonderstellung des Aspirinasthmas verlangt dringend nach weiteren Forschungen und läßt vorläufig nur die ganz allgemeine Regel aufstellen, einem Asthmatiker nie Aspirin zu geben, ohne anamnestisch oder durch ganz vorsichtige Versuche mit kleinsten Dosen festgestellt zu haben, ob der Kranke dieses Mittel auch verträgt.

Außer den bereits genannten kommen noch eine ganze Reihe von Arzneimitteln als ätiologische Faktoren für die Asthmagenese in Frage. Wegen der großen Verbreitung des Pyramidons in der modernen medikamentösen Therapie sei dieses Medikaments als nächstem gedacht. *Klewitz* beschreibt mehrere Fälle von Pyramidonasthma. *Storm van Leeuwen* zitiert eine Selbstbeobachtung *Koenigsfelds*, der im Verlauf einer Grippe nach Vorbehandlung mit Aspirin auf Pyramidon (Dimethylantipyrin) und Melubrin (Antipyrinamidomethansulfonsaures Natrium) einen schweren Asthmaanfall bekam. Wie sonst glaubt *Storm van Leeuwen* auch in diesem Fall, daß die Grippe die schon vorher bestandene Überempfindlichkeit gegenüber Antipyrinderivaten manifest gemacht bzw. temporär verstärkt habe.

Von anderen Arzneimittelallergien sind Dionin-, Äthylurethan- und Phenacetinasthma beschrieben (*Klewitz*). Bei den übrigen allergischen Erkrankungen kommen derartige Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Arzneimitteln offenbar noch häufiger vor als beim Asthma. So beobachteten wir erst kürzlich wieder einen Fall, bei dem eine Patientin, deren Hautreaktionen auf Nahrungsmittelallergene (Fischextrakte) positiv ausfielen, auf Codein und andere Opiumalkaloide mit einer universellen Urticaria antwortete. Es würde uns daher auch nicht wundern, wenn von anderer Seite auch Asthmaanfälle auf dieser Basis beschrieben werden sollten. *Figley* und *Elrod*[26] berichten ferner über eine ganze Endemie von Asthma in der Umgebung einer Leinöl- und Rizinusölmühle, die durch den Staub von Rizinusbohnen verursacht waren und bei denen die Hautproben mit Rizinusbohnenstaub stark positiv ausfielen. Die mit der Verarbeitung von Drogen beschäftigten Pharmazeuten und die Arbeiter der chemisch-pharmazeutischen Industrie scheinen hier ganz besonders gefährdet zu sein, unter ihnen befinden sich ja erfahrungsgemäß relativ viele Asthmatiker.

### 2. Allergie gegenüber Pollenarten (Pflanzenasthma).

Durch die Untersuchungen amerikanischer Autoren ist schon lange bekannt, daß Anfälle von Heufieber durch die Gegenwart von Pollenkörnern in der Atmungsluft verursacht werden. Aber auch typische Asthmaanfälle können durch die gleichen Allergene, wie sie in den Pollen vorhanden sind, bei den dazu dis-

ponierten Personen hervorgerufen werden. *Klewitz* hebt diese „Heuasthmatiker" in der Gruppe der Pflanzenasthmatiker besonders hervor. Es handelt sich bei ihnen, wie *Klewitz* betont, weniger um eine Überempfindlichkeit gegenüber Heu, vielmehr gegenüber Pollen, besonders Gräserpollen, oder auch Blüten anderer Pflanzen, z. B. verschiedener Getreidearten. Für das sog. „frühe Heuasthma", das Ende Mai bis Anfang Juli aufzutreten pflegt, kommen meist Pollen und Gräser oder eine der Getreidearten in Frage. Für das sog. „späte Heuasthma", das im August—September auftritt, müssen wir die Pollen von gewissen Blumen als allergenhaltige Substanzen anschuldigen.

Die Frage, warum immer nur einzelne Personen an Heuasthma erkranken, läßt sich nun durch das bei diesen vorliegende hereditäre Moment erklären, wobei, wie auch sonst, nicht die spezielle Disposition für das Asthma, sondern lediglich die allgemeine allergische Anlage vererbt zu werden braucht. Unter den Fällen *Storm van Leeuwens* gaben etwa 50% hereditäre Belastung an. Dabei fand der Autor in einem gewissen Gegensatz zu den Amerikanern niemals Überempfindlichkeit gegenüber nur einer Gräserpollensorte, sondern es lag immer Sensibilisierung gegenüber einer ganzen Reihe von Gräsern vor, lediglich gegenüber Pollenstaub von Blumen (z. B. Hyazinthen) fand *Storm van Leeuwen* einseitige Sensibilisierung. Einige der Asthmatiker *Klewitz'* beschuldigten vor allem Linden- und Kastanienblüten. Zwei Fälle von *Dekker*[27] sind erwähnenswert, bei ihnen wirkte das als Matratzenfüllstoff verwandte Seegras pathogen, man könnte sie auch zu den später noch zu besprechenden „Bettasthmatikern" rechnen. Auch *Klewitz* führt einen Fall von Überempfindlichkeit gegen den Geruch von Seegras an. *Gutmann*[28] hat sich von deutschen Autoren neben *Hansen* wohl am eingehendsten mit der Pollenallergie beschäftigt und seine Erfahrungen in einer lesenswerten Monographie zusammengestellt. Nach seinen Beobachtungen ist es für die Behandlung besonders wichtig, eine möglichst exakte Diagnose in Form von möglichst zahlreichen Hautreaktionen mit den verschiedensten Pollenextrakten zu erzielen, um die für den einzelnen Kranken specifische Pollenart zu ermitteln.

Im übrigen spielen die Pflanzenasthmatiker bei uns, im Gegensatz zu Amerika, rein zahlenmäßig keine allzu große Rolle, Landwirte und landwirtschaftliche Arbeiter sind natürlich besonders gefährdet, wenn auch bei ihnen wohl die Möglichkeit besteht, daß der fortgesetzte Kontakt mit den Allergenen in vielen Fällen durch eine Art Immunisierung geeignet ist, die Allergie zu verringern oder gar zu beseitigen.

### 3. Allergie gegenüber Produkten der tierischen Haut (Tierasthma).

Unter dieser Gruppe der sog. „Tierasthmatiker" spielen weitaus die größte Rolle die gegenüber Pferde- und Katzenhaaren überempfindlichen Kranken. Hundeasthma kommt auch vor, ist aber nach den Erfahrungen der Autoren weitaus seltener. Typisch und von vielen Autoren zitiert ist der Fall einer Selbstbeobachtung des Norwegers *de Besche*[29, 30], bei ihm traten regelmäßig Anfälle auf, wenn er nur einen Pferdestall betrat. Darnach konnte *de Besche* noch 14 ähnliche Fälle von Pferdeasthma beschreiben.

Aus unserem eigenen Material sei hier folgender Fall von Pferdeasthma, den ich Herrn Dr. *Kiendl* verdanke, angeführt:

Erna I., Gymnasiastin, 18 Jahre alt. Seit dem 2. Lebensjahr asthmaleidend im Anschluß an Masern. Neigt seit der Kindheit zu Hautausschlägen, Juckreiz, rheumatischen Beschwerden, Migräne, Verstopfung, plötzlichem kurzdauerndem Schnupfen. Bis zum 14. Lebensjahr Bettnässerin, seit Eintritt der Menses nicht mehr. Glaubt überempfindlich zu sein gegen Haare und Federn, hat zu Hause einen Hund und eine Katze. Patientin machte dreimal die Beobachtung, daß sie etwa 10 Minuten nach Betreten eines Hippodroms einen heftigen Asthmaanfall bekam. Therapeutisch hat sie mit Aspirin (!) die besten Erfahrungen gemacht.

Einen ähnlich typischen Fall von Katzenasthma konnte *Storm van Leeuwen* mitteilen: Eine an Asthma und Ekzem leidende 26jährige Frau bekam jedesmal einen Asthmaanfall, wenn sie ihr Elternhaus betrat, wo eine Katze gehalten wurde. Als sie sich später selbst eine Katze ins Haus nahm, traten Asthma und Ekzem auch in ihrem eigenen Hause auf. Nach Entfernung der Katze verschwand beides prompt. Einen weiteren Fall von Katzenasthma, der durch specifische Desensibilisierung geheilt werden konnte, beschreibt *Reh*[31].

Rinder-, Kaninchen-, Schaf-, Geflügel- und das oben erwähnte Hundeasthma sind ebenfalls beschrieben, scheinen aber zu den Raritäten zu gehören. *Kaemmerer* zitiert einen Fall von *Frugoni,* bei dem eine 15 Minuten dauernde Berührung mit einem Kaninchen genügte, um einen zweitägigen typischen Asthmaanfall auszulösen.

Nach den Angaben *Klewitz'*, der sich auf sein reiches in Ostpreußen gesammeltes Material stützen kann, überwiegen auch dort bei weitem die Pferdeasthmatiker unter den Tierasthmatikern. Dies ist im klassischen Lande der Pferdezucht ja auch nicht weiter erstaunlich. *Klewitz* beschreibt vier einschlägige Fälle, außerdem je einen Fall von Rinder- und Hühnerasthma. *Dekker*[32] verdanken wir einen Fall von Taubenfedernasthma und einen ebenfalls hierhergehörenden nach Bienenstich. Im Falle des Rinderasthmas genügte es bereits für die betreffende Kranke, wenn der Kuhschweizer im Zimmer ihres Gatten gewesen war, das sie nachher betrat, um einen Asthmaanfall auszulösen. Einer der Pferdeasthmatiker *Klewitz'* bekam bereits einen Anfall, wenn er sich im Scherz die Reithose seines Bruders anzog, der Artilleriehauptmann war. Diesem Kranken war, was für die etwaige Heranziehung einer psychischen Komponente wichtig erscheint, seine Überempfindlichkeit gegenüber Pferden nicht bekannt.

Die Frage nach der Natur der die Fälle von Tierasthma auslösenden Allergene muß vorläufig offen bleiben. Ob es Ausscheidungsprodukte der Haut oder wirkliche Zellbestandteile sind, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Vielleicht kommen auch parasitäre Verunreinigungen der Tierhaare in Frage. Anderseits weist *Klewitz,* der als anfallsauslösend die Ausdünstungen der Tiere ansieht, auf Fälle hin, bei denen von den Kranken ausdrücklich der Ammoniakgeruch des Pferdestalles bzw. des Pferdeharnes beschuldigt wird, nicht der Geruch des Pferdes selbst. Bemerkenswert sind auch die Fälle von Überempfindlichkeit gegenüber Pferdeserum, wie der *de Besches* (Diphtherieserum). Alles dies spricht dafür, daß es nicht allein die Produkte der tierischen Haut sind, die als Allergene pathogen wirken, wenn auch *Berger*[33] auf die immerhin auffallende Tatsache hinweist, daß die wirksamsten Allergene so häufig epidermalen Gebilden des Tier- und Pflanzenreiches (Haare, Federn, Schuppen, Kleie) ent-

stammen. *Storm van Leeuwen* definiert das kausale Agens der Tierhaarfälle vorsichtig als Allergene unbekannter Natur, die in wässerige Auszüge von Haaren und Hautschuppen der Tiere übergehen.

Viele Fälle der sog. „Bettasthmatiker", die *Klewitz* als Sondergruppe von anderen abtrennt, gehören, wie der Autor selbst anführt, genauer genommen zu den Tierasthmatikern, weil eben die aus Produkten der tierischen Haut (Federn u. s. w.) bestehenden Bettfüllungen specifische Allergene enthalten oder zum mindesten bilden. *Storm van Leeuwen* zählt die Bettasthmatiker auch nicht zur Gruppe der Tierasthmatiker, sondern zu seinen Haus- und Klimafällen, einerlei ob die Bettfüllung an sich oder ihre parasitäre Verunreinigung das Allergen enthält. Aus unserem eigenen Material können wir ebenfalls zwei hierhergehörende Fälle anführen:

1. Babette M., Weißzeugnäherin, 22 Jahre. Vater Asthmatiker. Patientin selbst litt als Kind viel an Hautausschlägen. Neigt von jeher zu Schnupfen, Bronchitis, Magen-Darm-Störungen. Mit 9 Jahren erster Asthmaanfall. Seitdem im Winter alle 3—4 Wochen Anfälle, die meist gegen Morgen im Bett auftreten. Anfälle sind unabhängig vom Klima oder vom Ort, wo sich die Kranke aufhält. Diagnostische Intracutanimpfungen mit Extrakt von Bettfedern stark positiv, Schimmelpilze positiv, Milbengetreide, Pferde-, Rinder-, Hunde- und Katzenhaar negativ. Patientin wird daraufhin mit einer Injektionsserie von gemischten Hausallergenen, die unter anderen auch Extrakte von Bettfedern und Schimmelpilzen enthalten, behandelt in steigenden Dosen. Gleichzeitig Inhalation von allergenfreier Luft an der Allergolixmaske mehrmals täglich. Vor der Behandlung 8% eosinophile Zellen im Blutbild, nachher 4%. Beschwerdefrei entlassen.

2. Therese H., Ehefrau, 37 Jahre. Vater und Bruder asthmaleidend. Mutter Migräne. Als Kind Masern, Bronchitis, später Gelenkrheumatismus und Gürtelrose. Häufig Verstopfung und Migräne. Erster Asthmaanfall im Alter von 29 Jahren, im Anschluß an Bronchitis. Anfälle sind abhängig von Klima und Ort, sie bevorzugen die Nachtzeit und treten meist gegen Morgen auf. Wenn Patientin beim Zimmerreinigen Staub einatmet, und ganz besonders wenn sie ihre Betten schüttelt, bekommt sie regelmäßig Asthmaanfälle. Schon der Aufenthalt im Krankenhaus bringt Erleichterung, große Anfälle treten überhaupt nicht mehr auf. Auch ohne specifische antiallergische Therapie, lediglich durch Vermeiden der Allergene, ganz bedeutende Besserung.

Für amerikanische Verhältnisse scheint gerade das Kaninchenasthma eine besondere Rolle zu spielen, weil in Amerika für die Füllung von Kissen und Matratzen viel häufiger als bei uns Kaninchenhaare Verwendung zu finden pflegen. Obgleich die Zahl der Tierhaarfälle unter unseren heimischen Asthmatikern offenbar eine relativ geringe ist, sind die sicher bewiesenen Fälle doch insofern bemerkenswert, als sie einmal anamnestisch oder durch die Hautreaktionen im allgemeinen leicht zu diagnostizieren sind, zum andern ein dankbares Feld für die Therapie darstellen, indem bei ihnen das Vermeiden der Allergene am leichtesten durchführbar ist. Das Vermeiden der Allergene aber ist der oberste und wichtigste Grundsatz jeder antiallergischen Therapie.

Gerade bezüglich der therapeutischen Beeinflußbarkeit können sich die Tierasthmatiker höchstens noch mit den Arznei- oder den Nahrungsmittelasthmatikern messen. Auch dann, wenn das specifische Allergen etwas schwerer zu eruieren ist als sonst, also z. B. wenn aus Schafwolle bestehende Kleidungsstücke beim Tierasthmatiker anfallsauslösend wirken, läßt sich doch verhältnismäßig leicht durch Anstellung der Hautreaktionen das specifische pathogene Agens ermitteln.

Man muß nur überhaupt an das Vorliegen einer specifischen Überempfindlichkeit gegenüber Produkten der tierischen Haut denken.

Nach den Erfahrungen *Storm van Leeuwens* fallen bei uns in den europäischen Ländern etwa 5% aller Asthmatiker unter die Gruppe der Tierasthmatiker. In Wirklichkeit sind es wohl etwas mehr, weil *Storm van Leeuwen* einen Teil von ihnen zu seinen Klimaasthmatikern rechnet. Pferde und Katzen überwiegen bei uns weitaus. In anderen Ländern, in denen im Gegensatz zu uns die Klimafälle weniger verbreitet sind, scheinen die Tierhaarfälle häufiger vorzukommen als bei uns.

### 4. Allergie gegenüber Nahrungsmitteln (Nahrungsmittelasthma).

Daß es Menschen gibt, die gegen manche — meist gegen nur ein ganz bestimmtes — Nahrungsmittel überempfindlich sind, ist eine auch dem Laien längst bekannte Tatsache. Neben Erbrechen und Durchfall sind es meist Urticaria oder urticarielle Exantheme, die auf den Zusammenhang mit irgendeinem Nahrungs- oder Genußmittel hinweisen, wenn sie in nicht allzu großem zeitlichen Abstande von der Aufnahme der betreffenden Substanz durch den Magen auftreten. Am ersten haben sich die Pädiater mit diesen Problemen beschäftigt im Zusammenhang mit den Ernährungsstörungen der Säuglinge und Kinder. Daß auch ausgesprochene asthmatische Anfälle als allergische Reaktionen auftreten können, wurde erst erkannt, als sich auch die anderen Disziplinen mit diesen Dingen näher zu befassen und die Beziehungen der Allergie zum Magen-Darm-Tractus noch näher zu studieren begannen. Seitdem ist das Nahrungsmittelasthma, auch nutritives Asthma oder Asthma ex ingestis genannt, eine gar nicht seltene Erscheinung geworden. *Storm van Leeuwen* rechnet hierzu auf Grund seiner reichen Erfahrung etwa 10% aller Fälle von allergischem Asthma bronchiale.

Im Prinzip kann nahezu jedes Nahrungs- oder Genußmittel bei dazu von Hause aus Disponierten oder bei solchen Personen, die durch wiederholten Kontakt mit dem Allergen eine allergische Disposition erworben haben, asthmaauslösend wirken. In erster Linie sind es die verschiedenen Sorten von Fleisch der Schlachttiere, die das specifische Allergen enthalten. Nach von *Klewitz* bestätigten Beobachtungen *Storm van Leeuwens* scheint gerade Schweinefleisch mehr als jedes andere geeignet zu sein, einen allergischen Symptomenkomplex und damit unter Umständen auch ein Bronchialasthma auszulösen. *Storm van Leeuwen* weist dabei auf den immerhin interessanten Zusammenhang mit dem Schweinefleischverbot der Juden hin. Demnächst kommen eine Anzahl Fischsorten als pathogen in Frage. *Klewitz* beschreibt einen derartigen Fall von Fischasthma, bei dem sogar schon der Fischgeruch in einem schlecht gelüfteten Restaurant genügte, um einen asthmatischen Anfall auszulösen, gleichzeitig bestand Überempfindlichkeit gegenüber Krebsen und Austern.

Weiterhin sind Beobachtungen von Allergie gegenüber Eiern (Hühner-, Enteneiern), wobei nicht nur Eiweiß, sondern auch das Eigelb als Allergen bzw. Allergenträger anzuschuldigen ist. So zitiert *Kaemmerer* einen Fall von Eierasthma *Pagniers* bei einem 13jährigen Jungen, der seine Asthmaanfälle nur nach rohem oder leicht gekochtem, nicht aber nach stark gekochtem Eiereiweiß

bekam, ebensowenig nach Eigelb. Eine Asthmatikerin von *Klewitz* dagegen reagierte lediglich auf Eigelb mit einem Anfall.

Gegenüber Milch oder ihren Produkten Butter und Käse sind verhältnismäßig viele Asthmatiker überempfindlich. *Klewitz* führt einen, allerdings rudimentären Fall von Schokoladenasthma an, bei dem die Überempfindlichkeit gegenüber Schokolade sogar familiär nachweisbar war.

Auch Vegetabilien sind nicht selten als asthmogene Substanzen in unserem Sinne festzustellen. Besonders bei der ländlichen Bevölkerung, deren Nahrung ungleich größere Mengen von Vegetabilien zu enthalten pflegt wie die des Großstädters, scheint diese Spielart des nutritiven Asthmas häufiger zu sein als sonst. Einen derartigen ganz typischen Fall von Kartoffelasthma erwähnt *Kaemmerer* aus der Literatur (*Roch* und *Schiff*). *Klewitz* bezweifelt allerdings, daß es sich hier immer um echtes Nahrungsmittelasthma handelt, sondern glaubt, daß der asthmatische Anfall häufig rein mechanisch durch eine Überfüllung des Magens hervorgerufen werde, wenigstens in den Fällen, wo die Hautreaktionen negativ ausfallen. Manche Asthmatiker dieses Autors pflegten sich aus Angst vor dem Anfall nicht sattzuessen und standen lieber halbgesättigt von der Mahlzeit auf.

Schließlich sei noch des sog. Alkoholasthmas Erwähnung getan. Zuweilen sind es bestimmte Alkoholarten, ganz bestimmte Weinsorten (Rhein-, Mosel- oder Burgunderwein u. s. w.), ja sogar bestimmte Champagner-, Cognac- oder Likörmarken, auf die ein asthmatischer Anfall erfolgt. Beispiel hierfür ist wiederum ein von *Klewitz* angeführter Fall von reinem Likörasthma, bei dem der Kranke jeden anderen konzentrierten Alkohol anstandslos vertrug. Anderseits sind aber auch wieder Allergien bekannt, bei denen Alkohol in jeder Form einen asthmatischen Anfall auszulösen geeignet ist. Wir erinnern uns des Falles einer Krankenschwester, die auf kleinste Quanten Alkohol (Bier, Wein, Cognac, Likör oder Sekt) prompt nach 15 Minuten mit einer ausgesprochenen Urticaria am ganzen Körper und asthmatischen Beschwerden reagierte, ohne daß es indes jemals zu einem großen Asthmaanfall gekommen wäre. Mit der Sicherheit eines naturwissenschaftlichen Experimentes konnten wir dieses Phänomen nach Belieben auslösen.

Interessant ist auch die Tatsache einer gewissen Sensibilisierung gegenüber manchen Nahrungsmitteln eben durch Alkohol. Wir meinen dies in dem Sinne, daß gewisse Nahrungsmittel in bestimmten Fällen nur dann einen Anfall auslösen, wenn vorher oder gleichzeitig Alkohol genossen wurde. Es läßt sich dies wohl nur durch eine bessere Resorption des betreffenden Nahrungsmittels durch die durch den Alkohol geschädigte oder wenigstens gereizte Magenschleimhaut erklären. Natürlich wird die Entscheidung, ob der Alkohol als solcher pathogen war oder nur durch Sensibilisierung für irgendein Nahrungsmittel gewirkt hat, oft schwierig, wenn nicht unmöglich sein. Das relativ häufige Vorkommen von Nahrungsmittelallergie im Kindesalter läßt sich vielleicht — analog der alkoholgeschädigten Magenschleimhaut des Erwachsenen — mit besserer Resorption der Allergene durch die an sich permeablere Schleimhaut des kindlichen Magen-Darm-Kanals verstehen, wie überhaupt offenbar die Empfindlichkeit gegenüber allen Allergenen durch entzündliche Veränderungen

der Schleimhaut begünstigt wird. Hierfür spricht unter anderem auch das so oft beobachtete erste Auftreten eines Asthmaanfalls beim Allergischen im Anschluß an eine Bronchitis.

Zwei Punkte sind beim nutritiven Asthma von ganz besonderer Bedeutung. Zum ersten stehen zwar gewisse Fälle von engumgrenzter Überempfindlichkeit, wie sie *Klewitz, Storm van Leeuwen* u. a. beschreiben, außer jedem Zweifel, doch weisen auch gerade diese Autoren darauf hin, daß die meisten Fälle eine ganze Gruppe von Nahrungsmitteln betreffen. Zum andern muß immer auffallen, daß die allergischen Anfälle nicht sofort nach dem Genuß des allergenhaltigen Nahrungsmittels, sondern erst viel später — nach *Storm van Leeuwen* etwa 8 Stunden später — in Erscheinung treten. Dies deutet darauf hin, daß möglicherweise nicht die Nahrungsmittel selbst, sondern gewisse intermediäre Stoffwechselprodukte von ihnen für die allergische Reaktion verantwortlich zu machen sind.

Damit sind wir wiederum bei der Frage nach der chemischen Natur der wirksamen Allergene angelangt. *Storm van Leeuwen* weist darauf hin, daß bei der Nahrungsmittelallergie gerade diejenigen Nahrungsmittel eine Rolle spielen, die Harnsäureverbindungen enthalten, also vor allem Fleisch, Fisch, Bohnen, Erbsen. Nach purinreicher Mahlzeit (Thymus, Leber) sah *Storm van Leeuwen* bei manchen seiner Kranken schwere Asthmaanfälle auftreten. Ganz auf der gleichen Linie bewegt sich die Ansicht *Gudzents*[34], daß auch die Gicht, insbesondere der akute Gichtanfall, keine Stoffwechselkrankheit im ursprünglichen Sinne, sondern eine Überempfindlichkeitserscheinung ist. Der akute Gichtanfall wird nach *Gudzent* durch allergenhaltige Stoffe, die aus der Nahrung, aus alkoholischen Getränken und vielleicht noch aus anderen Quellen der Umwelt stammen, hervorgerufen. Dementsprechend sucht *Gudzent* für die Therapie auch immer zunächst nach dem specifischen den Anfall auslösenden Allergenen, um sie dem Gichtkranken fernzuhalten. Neben vielem anderem spricht für die Auffassung *Gudzents* von der Gicht als allergischer Erkrankung auch die im akuten Anfall zu beobachtende Eosinophilie, auch gewisse Remissionen während der Krankheit, die darauf hinweisen, daß der Kranke zu manchen Zeiten eine gewisse Immunität gegen seine Allergene erwirbt. Der Harnsäurespiegel des Blutes hat nach *Gudzent* keine andere Bedeutung als die, die Empfänglichkeit des Gichtkranken gegenüber seinen Allergenen zu steigern, oder — wie *Storm van Leeuwen* es ausdrückt — die Schwelle für die Allergenwirkung zu erniedrigen.

*De Kleyn* und *Storm van Leeuwen* fanden in daraufhin gerichteten Untersuchungen in Übereinstimmung mit anderen Autoren (*Lindemann, Heystek*) bei nahezu allen Asthmatikern einen abnormen Purinstoffwechsel im Sinne der Verminderung der exogenen Harnsäureausscheidung. Bezüglich dieser Befunde kamen *Thannhauser* und *Weinschenk*[35] zu der Überzeugung, daß orale Gaben von purinhaltigen Nahrungsmitteln hier nicht eindeutig sein können, weil die Bakterienflora des Darmes den Purinring vollständig aufzuspalten vermag. Wie dem auch sei, eine purinfreie Diät erscheint uns in allen Fällen von Nahrungsmittelasthma angebracht, in denen das specifische Allergen nicht mit Sicherheit festgestellt werden kann.

### 5. Allergie gegenüber bakteriellen Produkten (Parasitenasthma).

Zur Gruppe der Parasitenasthmatiker im strengsten Sinne des Wortes gehören nach übereinstimmender Ansicht der Autoren sicherlich die allerwenigsten Allergiker. Zwar steht nach den Erfahrungen *Storm van Leeuwens, Kaemmerers, Klewitz'* u. a. sowie nach unseren eigenen Beobachtungen fest, daß die meisten Kranken als erste Manifestation ihres Asthmaleidens einen akuten Bronchialkatarrh angeben. Im Material *Kaemmerers* lösten in 56·5% der Fälle akute infektiöse Erkrankungen der Respirationsorgane den ersten Anfall aus, in 59% der Fälle kamen Pneumonien in der Anamnese vor. Auch die Tatsache, daß Autovaccine aus den die Pneumonie oder Bronchitis verursachenden und aus dem Sputum der Kranken gezüchteten Bakterien in manchen Fällen die Anfälle coupieren oder wenigstens mildern kann (*Walker, Roger, Heckmann, Larsen, Padock* und *Alexander, Thomas, Hayos, Morawitz*) gibt jedenfalls zu denken. Auffallend ist dabei allerdings wieder, daß auch über Erfolge mit Handelsvaccine berichtet wird (*Cooke, Rackemann* und *Graham*), während *Koopmann* auch mit Autovaccine keine Erfolge sah. *Schottmueller* benutzte ebenfalls unspecifische Vaccine aus dem Blute eines Sepsiskranken und berichtet über gute Beeinflussung des asthmatischen Anfalls.

Die Ansichten gehen also hier teilweise auseinander. *Storm van Leeuwen* glaubt, daß die meisten bei den Asthmatikern supponierten Bronchitiden in Wirklichkeit gar keine echten durch Mikroorganismen hervorgerufene Entzündungen, sondern lediglich Manifestationen der Allergie sind. Dafür spricht nach Ansicht dieses Autors die Beobachtung, daß diese sog. Bronchitiden in allergenfreier Umgebung, also im Hochgebirge oder in der allergenfreien Kammer, mit erstaunlicher Schnelligkeit zu verschwinden pflegen, um nach Rückkehr in das alte Milieu ebenso prompt wieder in Erscheinung zu treten. *Storm van Leeuwen* weist darauf hin, daß dies für eine durch Bakterien hervorgerufene echte Infektionskrankheit doch zu merkwürdig wäre.

*Klewitz* hält die Erfolge der Vaccinebehandlung für die Wirkung einer unspecifischen Desensibilisierung, während *Kaemmerer* den Standpunkt vertritt, daß zwei verschiedene Anschauungen über das bakterielle Asthma möglich sind. Entweder kann man sich die Auslösung von Asthmaanfällen bei Infektionen als echte Anaphylaxie bzw. Allergie vorstellen im Sinne einer Sensibilisierung oder Ausschwemmung bakterieller Allergene, oder man kann eine hochgradige unspecifische Erhöhung der Reizbarkeit des bronchomotorischen Apparates durch lokale Entzündung im Sinne eines Reflexasthmas annehmen. Letztere Anschauung scheint uns, als den Mechanismus mehr umschreibend als erklärend, die geringere Überzeugungskraft zu besitzen. Im übrigen fand *Kaemmerer*[36] bei 22 auf bakterielles Asthma verdächtigen Kranken 18mal im Sputum vergrünende Streptokokken aus der Gruppe des Streptococcus viridans und erzielte mit autogener Streptokokkenvaccine gute Erfolge. Doch sieht auch *Kaemmerer* diese Art der Behandlung nicht als specifisches Desensibilisierungsverfahren an, betont vielmehr nur auf Grund seiner Befunde den Zusammenhang vieler Asthmaanfälle mit Infektionen.

Bei aller Divergenz der Meinungen ist sicher das eine nicht von der Hand zu weisen, daß, wie *Klewitz* sich ausdrückt, die geschädigte Bronchialschleimhaut durchlässiger ist als die normale und so eine Sensibilisierung mit den verschiedensten Allergenen — nicht nur solchen bakterieller Herkunft — leichter zu stande kommen kann. Es ist dies ein Mechanismus, der beispielsweise auch bei einer durch Infekte geschädigten Darmschleimhaut, die dadurch für Allergene aus der Nahrungsmittelgruppe durchlässiger wird, durchaus denkbar erscheint. Dies wäre vielleicht ein Kompromiß, auf den sich die gegenteiligen Anschauungen auch auf dem Gebiete des Parasitenasthmas einigen könnten.

Für die Auffassung des bakteriellen Asthmas ist weiterhin auch die Tatsache von besonderer Bedeutung, daß während einer interkurrenten akuten Infektionskrankheit die Anfälle sehr häufig oder sogar fast immer vorübergehend zu verschwinden pflegen. Dabei weist *Storm van Leeuwen* jedoch darauf hin, daß gerade interkurrente Erkrankungen der Atmungsorgane den Zustand auch verschlimmern können. Für beide Möglichkeiten sind wir in der Lage, aus unserem Material Beispiele anzuführen:

Frau A. Z., Direktorsgattin, 40 Jahre alt. Vater litt an Asthma und Emphysem. Ein Vetter asthmaleidend. Sie selbst leidet seit ihrem 2. Lebensmonat an Asthma und Bronchialkatarrh. Als Kind Drüsenschwellungen. Neigt zu Erkältungen jeder Art. Ist besonders empfindlich gegenüber Gerüchen; starkes Parfüm, Bratenfett, glimmende Kohle, Straßenteer löst sofort einen Asthmaanfall aus. Auch in schlecht gelüfteten Hotelzimmern oder fremden Betten bekommt sie leicht Atembeschwerden. Das schwerste Asthma ist jenes, das mit starker Erkältung verbunden ist. Patientin hat viermal geboren, nach den Geburten trat regelmäßig Verschlimmerung des Asthmas ein. Eine akute konfluierende Bronchopneumonie des linken Unterlappens bewirkt, daß während der ganzen Dauer der infolge sehr langsamer Lösung sich über Wochen hinziehenden Erkrankung die Asthmaanfälle vollkommen sistieren, auch leichtere asthmatische Beschwerden, wie sie sonst zwischen den großen Anfällen fast ständig vorhanden waren, nicht bemerkt werden.

Maria J., Näherin, 33 Jahre alt. In der Jugend Masern und Drüsenschwellungen, oft Bronchitis. Im Alter von 15 Jahren erster Asthmaanfall, der sich an keine akute Erkrankung, auch keine Bronchitis, anschloß. In der Schulzeit jeden Winter Drüsen am Hals, seit Auftreten des Asthmaleidens nicht mehr. Als asthmogen werden angeschuldigt: Alkohol in jeder Form, Pellkartoffeln, fettes Schweinefleisch. Hatte früher dreimal Grippe und Angina, Asthma wurde dadurch immer gebessert, insbesondere fiel ihr auf, daß sie nie Asthma hatte, wenn hohes Fieber vorhanden war. Kommt wegen des Asthmas in unsere Behandlung und wird durch specifische antiallergische in Verbindung mit unspecifischer Tuberkulintherapie weitgehend gebessert. Unter unseren Augen entwickelt sich in der Grippeepidemie des letzten Winters eine akute hochfieberhafte Grippepneumonie. Diese verschlechtert den Zustand wiederum ganz akut derart, daß ein ganz schwerer und jeder Therapie trotzender Status asthmaticus auftrat, in dem die Kranke ad exitum kam.

Der letzte Fall stellt ein klassisches Beispiel für die eklatante Verschlechterung der Prognose des Asthmatikers durch eine interkurrente Infektionskrankheit der Atmungsorgane dar. Schließlich sei noch ein für die Kasuistik des bakteriellen Asthmas besonders interessanter und vor allem durch die lange Beobachtungszeit von nicht weniger als 12 Jahren bemerkenswerter Fall von Parasitenasthma mitgeteilt.

Anna W., Kontoristin, 59 Jahre alt. Als Kind Masern. Seit dem 25. Lebensjahr im Anschluß an einen Bronchialkatarrh Asthma. In den ersten 10 Jahren dieses Leidens fast regelmäßig im Frühjahr und Herbst „Katarrh". Dabei dauerte der Schnupfen oft nur wenige

Stunden. 1916 Lungenabscesse mit sehr viel Auswurf und mäßigem Fieber. Während dieser Krankheit, die etwa 4 Monate dauerte, war das Asthma vollkommen verschwunden, um jedoch nachher um so stärker wieder aufzutreten. 1917 trat die Kranke zum ersten Male mit ausgesprochenem Bronchialasthma und diffusem Giemen und Brummen im Anfall in unsere Behandlung. Seitdem verbrachte sie alljährlich mehrere Wochen im Krankenhaus, so daß wir über insgesamt 12 Krankengeschichten verfügen. Wiederholt machten kleinere Hämoptysen die Aufnahme erforderlich und wurden auch während der stationären Behandlung wiederholt beobachtet. Fieber bestand nie, der anfangs immer sehr reichliche Auswurf verringerte sich stets im Laufe der Behandlung, Tuberkelbacillen konnten niemals nachgewiesen werden, dagegen war stets Eosinophilie in Blut und Sputum vorhanden. Die Röntgenaufnahme zeigte im Jahre 1920 neben dem Hilus rechts einen Ringschatten, der mit Rücksicht auf die Anamnese als Abceßhöhle aufgefaßt wurde. Die letzte Aufnahme (1929) ergab keinen Ringschatten mehr, dagegen eine dichte Infiltration oberhalb des rechten Hilus, innerhalb deren noch einige Stränge und unregelmäßig erweiterte Bronchiallumina erkennbar sind, das ganze rechte Ober- und Mittelfeld erscheint geschrumpft. Das Röntgenbild muß jetzt als chronisch-karnifizierende Pneumonie aufgefaßt werden.

Die Hautreaktionen der Kranken fallen bei Menschenhautschuppen, Schimmelpilzen, Bettfedern, Milbengetreide und Bakterienallergene Mischung II der Sächsischen Serumwerke positiv aus, auf die verschiedenen Extrakte von Tierhautschuppen (Pferd, Rind, Hund, Katze) negativ, ebenso auf Bakterienallergene Mischung I. Der therapeutische Versuch, durch eine Injektionsserie mit gemischten Hausallergenen (Schimmelpilze, Bettfedern, Milbengetreide) eine Desensibilisierung herbeizuführen, schlug ebenso wie eine Tuberkulinkur fehl. Es bleibt demnach nur übrig, daß von den verschiedenen positiven Hautreaktionen nur der auf eine bestimmte Bakterienmischung eine pathogenetische Bedeutung zukommt. Es ist dies um so wahrscheinlicher, als die Kranke tatsächlich einen Bakterienherd in ihren Lungen beherbergt, was im Röntgenbild durch den Befund einer chronischen Pneumonie seinen offenbaren und objektiven Ausdruck findet. Der Erfolg der Desensibilisierung mit Bakterienallergenen Mischung II beweist die Richtigkeit dieser Anschauung und reiht die Kranke mit Recht unter die Parasitenasthmatiker ein.

Überblicken wir am Schlusse dieses Kapitels noch einmal die verschiedenen zum Teil voneinander abweichenden Anschauungen der Autoren über das bakterielle Asthma, so kann zwar, besonders auch auf Grund unserer eigenen Erfahrungen, die Möglichkeit der Auslösung asthmatischer Anfälle oder Zustände durch bakterielle Produkte nicht geleugnet werden, es ist aber zuzugeben, daß sich in vielen Fällen dieser Zusammenhang nicht immer eindeutig beweisen läßt. Besonders wenn die Hautreaktionen im Stich lassen, kann unter Umständen die Einreihung des Falles Schwierigkeiten machen, damit ist jedoch die Beweisführung, daß Asthma bronchiale als allergische Reaktion auf Bakterien oder Bakterienprodukte vorkommt, keineswegs erschüttert.

### 6. Allergie gegenüber Haus- und Klimafaktoren (Klimaasthma).

Nach *Storm van Leeuwens* und seiner Mitarbeiter Erfahrungen gehört in die Gruppe der Klimaasthmatiker weitaus die Mehrzahl aller Asthmatiker überhaupt. Die bisher besprochenen Allergieformen sind zwar in der Ätiologie des Asthma bronchiale mit einem gewissen Prozentsatz vertreten, treten jedoch gegenüber der Häufigkeit der Klimatiker absolut und relativ in den Hintergrund. Die Richtigkeit dieser Anschauung wird jedoch davon abhängen, wie weit man den Begriff der Haus- und Klimafaktoren fassen will. *Klewitz* weist mit Recht darauf hin, daß die meisten zu den Klimafällen gerechneten Asthmatiker genauer genommen Pflanzen-, Tier- oder Parasitenasthmatiker sein dürften.

In der Tat versteht *Storm van Leeuwen* unter Klimaallergenen im weitesten Sinne auch solche, die von Klimaeinflüssen (Feuchtigkeit) abhängige Zersetzungsprodukte tierischer oder pflanzlicher Mikroorganismen (Milben, Schimmelpilze, Hefen, Bakterien) darstellen. Sie schweben in der Einatmungsluft von Häusern, aber auch in der Außenluft. Mit der Milbenüberempfindlichkeit haben sich besonders *Banszky* und *Kremer*[37] beschäftigt, auch *Dekker*[38] konnte feststellen, daß Wohnungsmilben die häufigste Asthmaursache darstellen. Er fand sie in Matratzen, Polstern und Bettfüllungen fast regelmäßig in ungeheuren Mengen. Da das Vorkommen von Milben zweifellos von Jahreszeiten und Klimaeinflüssen abhängig ist, mag immerhin die Berechtigung vorliegen, die durch sie ausgelösten Asthmafälle dem Klimaasthma zuzurechnen und nicht dem Parasitenasthma.

Das gleiche gilt von den Schimmelpilzen, die sich überall in Häusern, vor allem älteren Häusern, im Zimmerstaub, Teppichstaub, in Füllungen mancher Kopfkissen (Kapok) und an anderen Orten finden. *Storm van Leeuwen* betrachtet das Schimmelpilzallergen geradezu als Typus aller Klimaallergene. Es gelang ihm, ungefähr 15 Schimmelpilze zu züchten, die als Allergenbildner in Frage kommen, der Autor glaubt jedoch, daß es noch viel mehr gibt. Der Aspergillus fumigatus erwies sich ihm als der am stärksten wirksame Schimmelpilz. Im Verein mit seinem Mitarbeiter *Kremer*[39] hat *Storm van Leeuwen* zum Beweise für seine Anschauung von der überragenden Bedeutung der Schimmelpilzallergie eingehende Untersuchungen angestellt, die dartun, wie Schimmelpilze und andere Mikroorganismen, die im üblichen Sinne nicht oder nur schwach pathogen sind, zu Krankheitserregern werden können, wenn sie außerhalb des Körpers Substanzen produzieren, die bei dafür empfindlichen Menschen Krankheitserscheinungen hervorrufen. *Hansen*[40] geht fast noch weiter in seiner Bewertung der Schimmelpilze als Asthmaprovokatoren, wenn er sich die Frage vorlegt, ob nicht vielleicht überhaupt zu gunsten der Schimmelpilze eine Vereinfachung der Asthmaätiologie möglich wäre. Vor allem beruhen viele sog. „Tierhaarfälle“ nach *Hansens* Erfahrungen genauer besehen auf Schimmelpilzallergie, da die Tiere bei schlechter Pflege sehr häufig Schimmelpilzträger sind.

Kehren wir noch einmal zur Frage der Abgrenzung des Klimaasthmas von anderen Asthmaformen zurück, so sei auf die ganz umfassenden Untersuchungen *Grimms*[41] verwiesen, der uns auf Grund einer Rundfrage bei Ärzten und Kranken in Deutschland, den früheren Kolonien, in Ägypten und den tropischen Ländern, auf Grund eigener reicher Erfahrungen und des Studiums der gesamten Asthmaliteratur ein so überaus reiches Material überliefert hat, daß auch dem bisherigen Skeptiker die ganz eminente Bedeutung klimatischer Einflüsse klar werden muß. *Grimm* faßt dabei den Klimabegriff ebenso weit oder noch weiter als *Storm van Leeuwen* und teilt ihn in die beiden großen Gruppen des Wohnungs- und Außenklimas. Als vielleicht wichtigstes Ergebnis seiner Forschungen ist die Tatsache, daß das Wohnungsklima das weitaus Wichtigere ist, während das Außenklima bisher ganz erheblich überschätzt wurde. Aus der Fülle des von *Grimm* beigebrachten Materials sei nur in Schlagworten angeführt, was sich beim „Klima der Wohnung“ als bedeutungsvoll erweist: Bettfedern,

Polsterungen, Schimmelpilze, blendende Farben, Lack und ätherische Öle, Nahrungsmittel, Gerüche, Wohnungsstaub, Milben, Wolle und anderes Gewebe im Hausrat, Temperatureinflüsse, Tabaksrauch, gewerbliche Räume, Staubfänger, Gummi, Toilettenartikel, Haustiere. Beim „Außenklima" sind es Pollen und andere Pflanzenbestandteile, Rauch, Staub, Wind, Wassergehalt der Luft, Boden, Flüsse und Seen, Licht- und Sonnenwirkung, Wetter, Leben auf dem Lande, Einflüsse der Großstadt, Hochgebirge, Meer, Täler, geringere Erhebungen und schließlich das Tropenklima, die *Grimm* einer eingehenden Würdigung unterzieht.

Aus dieser Zusammenstellung geht ohne weiteres hervor, daß ohne Zweifel *Storm van Leeuwen* bezüglich der rein zahlenmäßig und prozentual als allerhäufigste Asthmaursache anzusehenden Klimaallergie Recht zu geben ist, wenn man nur den Begriff der Klimaallergie so weit und umfassend anerkennt wie dieser Forscher und *Grimm*. In Übereinstimmung mit den genannten Autoren sei daher noch einmal nachdrücklichst darauf hingewiesen, daß wir beim Haus- und Klimaasthma nicht etwa nur Temperatur, Feuchtigkeitsverhältnisse, Barometerdruck, Lichtstrahlung und ähnliche, sonst unter den Klimabegriff fallende Faktoren als ätiologisch wirksame angesehen wissen wollen, sondern auch die mit diesen zusammenhängenden übrigen oben aufgeführten Einflüsse. Nur so wird dem Klimaasthma die alle anderen Asthmaformen überragende Bewertung zuteil, die ihm in der Praxis zukommt.

Dabei muß noch eine andere Frage berührt werden. Wenn die jedem Arzte geläufige Erfahrung, daß ein Orts- und damit Klimawechsel die Anfälle gewisser Asthmatiker oft schlagartig coupiert, sicherlich nicht weggeleugnet werden kann, so ist doch ebenso bemerkenswert, daß diese Besserung keineswegs immer eine dauernde ist, sondern nach mehr weniger langer Zeit die alten Anfälle auch im neuen Milieu wieder aufzutreten pflegen. Wir können uns diese immerhin auffallende Tatsache mit *Storm van Leeuwen* nur so erklären, daß — weil es eine ganze Reihe von pathogenen Klimasubstanzen gibt — der der einen entronnene Kranke sich an dem neuen Orte allmählich mit der neuen Klimasubstanz sensibilisiert. Es ist dies um so weniger verwunderlich, als er ja doch ein Allergiker ist und bleibt, auch wenn er mit seinem früheren Allergen nicht mehr in Berührung kommt.

Eine weitere Erkenntnis ergibt sich uns hieraus: kein Klima ist vollkommen frei von Allergenen. Es besteht höchstens ein quantitativer Unterschied in dem Sinne, daß die Asthmasubstanzen in verschiedenen Gegenden verschieden stark verbreitet sind, daß sie demgemäß auch verschieden intensiv wirken. Man kann demnach höchstens von „asthmareichen" und „asthmaarmen", niemals aber von „asthmafreien" Gegenden sprechen. Dabei ist wiederum auffallend, daß diese genannten Gegenden oft außerordenilich nahe beieinander liegen, *Storm van Leeuwen* fand beispielsweise Rotterdam viel asthmareicher als den Haag, obwohl beide Städte nur etwa 20 *km* voneinander entfernt sind. Es ist dies ein weiterer Beweis dafür, daß Temperatur, Feuchtigkeit und ähnliche, sonst ein „Klima" charakterisierende Faktoren allein keineswegs ausschlaggebend sein können.

Bei der großen Anzahl und der Mannigfaltigkeit der Klimaallergene ist ohne weiteres verständlich, daß sich vor allem auch in Anbetracht der „polyvalenten"

Überempfindlichkeit vieler Allergiker, von der später noch die Rede sein wird, das specifische pathogene Allergen durchaus nicht immer feststellen läßt. Daß trotzdem in ausgesprochenen Klimafällen auch bei Vorliegen von Überempfindlichkeit gegenüber einer ganzen Reihe von Allergenen sich therapeutische Erfolge erzielen lassen, zeigt folgende Beobachtung unseres Materials:

Franz D., Gendarmeriebeamter, 48 Jahre alt. Ein Bruder asthmaleidend, sonst Familienanamnese ohne Befund. Während seiner aktiven Militärzeit litt Patient an einem juckenden Hautausschlag, der sich auch später noch öfter wiederholte. Neigung zu Durchfällen und Halsentzündungen. Schwitzt leicht. Asthmaleidend seit 1927. Anfälle treten völlig regellos bei Tag und Nacht auf. Zusammenhang mit Möbeln, Betten oder sonstigem Hausrat nicht sicher nachzuweisen. Dagegen ist auffallend, daß Patient kurz vor Beginn seines Leidens in ein anderes — allerdings nur wenige Kilometer von seinem früheren Wohnsitz entferntes — Dorf umgezogen ist. Die Hautreaktionen des Kranken fallen auf Schimmelpilze, Bettfedern und Milbengetreide stark positiv aus. Durch eine specifische antiallergische Therapie mit gemischten Hausallergenen, die Extrakte aller dieser Stoffe enthalten, wird nahezu völlige Beschwerde- und Anfallsfreiheit erzielt. Eosinophilie des Blutes von 34% auf 16% herabgedrückt.

Eine exakte Entscheidung, ob hier das Wohnungs- oder das Außenklima entscheidend war, ist natürlich nicht möglich. Wenn auch der Kranke mit seinem ganzen Hausrat, in dem er schon jahrelang lebte, umgezogen ist, so kommt doch immer noch der Einfluß des neuen Gebäudes in Frage, das die pathogenen Allergene möglicherweise aufweist, was ohne Lokalstudien natürlich nicht zu eruieren ist. Daß hingegen das „Außenklima" den entscheidenden Faktor darstellen sollte, wird durch die überaus nahe räumliche Entfernung des alten vom neuen Wohnorte durchaus unwahrscheinlich, trotz der scheinbar entgegenstehenden oben zitierten Beobachtungen *Storm van Leeuwens,* vielmehr wegen des therapeutischen Erfolges mit den dem „Wohnungsklima" zuzurechnenden Allergenen.

## Diagnose des allergischen Asthmas.

### 1. Die Anamnese.

Die allergischen Krankheiten stellen ein Gebiet dar, bei der eine mit Sachkenntnis aufgenommene Anamnese so wichtig ist wie selten sonst. *Hansen*[42] legt mit Recht bei der Analyse eines jeden Asthmaanfalls darum das größte Gewicht auf die Anamnese. Dabei werden jedem Arzte, der sich mit allergischen Fragen und Krankheitsbildern beschäftigt, sehr häufig Fälle begegnen, in denen der Kranke ganz positive Angaben über ein ganz bestimmtes, seine allergischen Anfälle auslösendes Agens machen kann. Am deutlichsten tritt dies gewöhnlich bei Nahrungsmittel- oder Arzneiasthmatikern zutage, aber auch manche Tierasthmatiker werden uns wenigstens Richtlinien geben können, wo ihr pathogenes Allergen zu suchen ist. Auch viele Klimaasthmatiker können uns sagen, wo sie sich besser, wo sie sich schlechter fühlen. Das sind die Fälle, in denen der Kranke seine detaillierte Diagnose bereits fertig mitbringt und die nur noch der objektiven Bestätigung durch die Hautreaktionen bedarf.

Anderseits kommen aber auch zahlreiche Fälle vor, die erhebliche Anforderungen an die diagnostischen Fähigkeiten des Untersuchers stellen können. Es sind dies in erster Linie diejenigen, bei denen die Hautreaktionen mit dem von dem Kranken angeschuldigten Allergen negativ ausfallen, sie sind nach unseren

Erfahrungen durchaus nicht selten. Hier wird es einer peinlich genau aufgenommenen Anamnese mit einer in Einzelheiten gehenden Exploration bedürfen, um auf die richtige Fährte zu gelangen. Zur Erleichterung dieser mühevollen Arbeit haben *Storm van Leeuwen, Klewitz* und *Kaemmerer* zum Teil sehr ausführliche Fragebogen ausgearbeitet, die den Kranken vorgelegt werden und die sie möglichst eingehend zu beantworten haben. Der Fragebogen *Storm van Leeuwens* ist von den genannten dreien der einfachste und kürzeste, derjenige *Kaemmerers* der ausführlichste, enthält er doch nicht weniger als 87 Fragen! Uns scheint der von *Klewitz* angegebene Fragebogen, der an Ausführlichkeit etwa die Mitte hält zwischen den beiden anderen genannten, und der mit ganz unwesentlichen kleinen Änderungen auch von *Otfried Mueller*[43] angewandt und empfohlen wird, für die Praxis vollauf zu genügen. Er sei daher hier eingefügt.

**Fragebogen nach Klewitz.**

Name: . . . . . .
Alter: . . . . . .
Beruf: . . . . . .
Wohnort: . . . . . .
Wohnung: . . . . . .

A. Ist Ihnen das Vorkommen folgender Erkrankungen in Ihrer Familie bekannt?

Juckende Hautausschläge (Ekzeme)? Skrofulose? Nesselsucht? Migräne? Gicht? Zuckerharnruhr? Rheumatische Gelenkerkrankungen? Lungenerkrankungen, Lungentuberkulose? Nervenerkrankungen oder andere nervöse Leiden? Ist in Ihrer Familie Bronchialasthma vorgekommen oder Heuasthma (Heufieber)?

1. Bei Ihren Eltern?
2. Bei Ihren Geschwistern?
3. Bei Ihren anderen Verwandten?
4. Bei Ihren eigenen Kindern?

B. Welche Angaben können Sie über eigene Erkrankungen machen?

1. Neigten Sie als Kind zu Hautausschlägen? Ekzemen? Skrofulose? Zu Husten?
2. Neigen Sie auch heute noch zu Furunkulose? (Pickel?) Hautausschlägen? (Ekzemen?) Juckreiz? Nesselsucht?
3. Wurden bei Ihnen große Rachenmandeln festgestellt? Sind diese bei Ihnen entfernt worden?
4. Atmen Sie frei durch die Nase?
5. Sind Sie nervös und leicht erregbar?
6. Neigen Sie zu nervösem Herzklopfen? Zu melancholischen Verstimmungen?

7. Neigen Sie zu Gicht? Rheumatischen Gelenkerkrankungen? Kopfschmerzen? Migräne?

8. Neigen Sie zu Stuhlverstopfungen? Durchfällen? Oder überhaupt zu Magen-Darm-Störungen?

9. Neigen Sie zu Schnupfen? Heuschnupfen? Plötzlich auftretenden, schnell vorübergehenden Nasenkatarrhen mit reichlichem Ausfluß?

10. Leiden Sie an Lungentuberkulose?

C. Welche Angaben können Sie über Ihre Asthmaerkrankungen machen?

1. Wann begann die Erkrankung?

2. Trat sie im Anschluß an eine plötzliche Erkrankung auf? Zum Beispiel: Masern? Scharlach? Typhus? Magen-Darm-Katarrh? Luftröhrenkatarrh? Lungenentzündung?

3. Treten die Anfälle nach dem Genuß folgender Nahrungsmittel auf: Eier? Milch? Fleisch? (Besonders Schweinefleisch?) Fische? Krebse? Mehle oder aus Mehlen zubereitete Nahrungsmittel? Früchte? (Erdbeere?) Gemüse?

4. Treten die Anfälle auf beim Riechen von Pflanzen? Blumen? Ausdünstungen von Tieren? (Pferd? Hund? Katze?) Federvieh? Kanarienvogel? Papagei?

5. Treten die Anfälle auf bei Berührung von Schafwolle? Wollsachen?

6. Treten Anfälle auf beim Betreten von Tierställen (Pferd? Schaf? Rind? Geflügel?)

7. Treten Anfälle auf bei näherer Berührung mit Pferden? Hunden? Katzen? Kaninchen? Federvieh?

8. Treten Anfälle auf beim Betreten bestimmter Zimmer? Besonders des Schlafzimmers? Beim Berühren des Bettes?

Schlafen Sie in Federbetten?

Schlafen Sie bei offenen Fenstern?

9. Oder neigen Sie beim Zusammentreffen mit den unter 3. bis 8. genannten Dingen zu Hautausschlägen? Nesselsucht?

10. Sind Sie gegen bestimmte Arzneimittel empfindlich? Zum Beispiel: Jod, Brom, Salicyl, Aspirin oder andere? Treten nach dem Einnehmen dieser Arzneimittel bei Ihnen Hautausschläge auf? Oder Schnupfen? Oder gar Asthmaanfälle?

11. Besteht ein Zusammenhang zwischen Ihren Anfällen und Ihrem Beruf oder Gewerbe? Ausführlicher Bericht sehr erwünscht.

12. Besteht ein Zusammenhang zwischen Ihren Anfällen und Ihren monatlichen Blutungen (Periode) oder dem Eintritt einer Schwangerschaft?

13. Sind Ihre Anfälle abhängig von Ihrem Wohnort?

14. Sind Sie beschwerdefrei bei Ortswechsel?

15. An welchen Orten beobachteten Sie Besserung oder Beschwerdefreiheit?

16. Treten die Anfälle auf:

*a)* Zu bestimmten Jahreszeiten?
Frühjahr? Herbst? Zur Zeit der Grasblüte?

*b)* Bei Witterungswechsel?

*c)* Bei feuchtem oder bei trockenem Wetter?
*d)* Bei Kälte oder bei Wärme?
*e)* Bei Wind? Staub?
*f)* Zu bestimmten Tages- oder Nachtzeiten?
17. Wie lange dauern Ihre einzelnen Anfälle?
18. In welchen Zwischenräumen treten Ihre Anfälle auf?
19. Sind Sie zwischen Ihren Anfällen beschwerdefrei oder leiden Sie an Luftröhrenkatarrhen?
20. Sind Sie schon in ärztlicher Behandlung gewesen?
21. Welche Mittel verschaffen Ihnen am meisten Erleichterung?

Bemerkungen: .....

Auf Grund der durch diesen Fragebogen ergänzten Anamnese konnte *Klewitz* in mehr als der Hälfte seiner Asthmatiker bereits eine Überempfindlichkeit wahrscheinlich machen, u. zw. überwogen bei seinem ostpreußischen Material die Tierasthmatiker, in kurzen Abständen folgten die Nahrungsmittel- und dann die Pflanzenasthmatiker. Unter dem holländischen Material *Storm van Leeuwens* bilden die Kranken die Mehrzahl, die dieser Forscher unter der großen Gruppe der Klimaasthmatiker im weitesten Sinne zusammenfaßt. Auch in den uns zur Verfügung stehenden Beobachtungen waren schon auf Grund der Anamnese weitaus die meisten Kranken unter die Klimaasthmatiker zu zählen. Der Unterschied zwischen den Angaben von *Klewitz* und *Storm van Leeuwen* beruht offenbar zum größten Teile darauf, daß *Klewitz* eine große Anzahl seiner Fälle unter die Tierasthmatiker einreiht, die *Storm van Leeuwen,* wir und andere Autoren (z. B. *Grimm*) den durch Haus- und Klimaallergene verursachten Asthmafällen zurechnen. Hierher gehören vor allem wohl die von *Klewitz* unter die von ihm sog. „Bettasthmatiker" gezählten Kranken, die ihre Anfälle vorzugsweise oder ausschließlich des Nachts im Bett bekommen. Es ist klar, daß diese exakterweise eigentlich unter den Tierasthmatikern aufzuführen wären, wenn beispielsweise die Federn der Bettfüllung das pathogene Allergen enthalten. Andere fallen wieder, genauer genommen, unter die Gruppe der Parasitenasthmatiker, dann nämlich, wenn nicht die Bettfüllung als solche, sondern ihre parasitäre Verunreinigung das Allergen bildet. Hierdurch erklären sich die zahlenmäßigen Unterschiede in der Statistik ganz zwanglos.

Welche statistische Methode auch wissenschaftlich richtiger oder praktisch einfacher sein mag, es kann keinem Zweifel unterliegen, daß eine möglichst ausführlich aufzunehmende Anamnese zur exakten Diagnose der jeweils vorliegenden Allergieform unerläßlich ist. Sie wird uns in jedem Falle, wenn nicht eindeutige Angaben, so doch wenigstens wichtige Fingerzeige zu geben geeignet sein und uns damit zur speziellen Analyse des gerade vorliegenden Bronchialasthmas führen. Das „autoplastische Krankheitsbild", wie es uns die Anamnese vermittelt, ist dann noch im Einzelfalle zu ergänzen oder zu erhärten durch die objektive Methode der Hautreaktionen, deren Anwendung niemals unterlassen werden sollte, ja für die Durchführung einer rationellen Therapie geradezu als durch nichts zu ersetzende Voraussetzung betrachtet werden muß.

## 2. Die Hautreaktionen.

### *a)* Ihre Technik und Gefahren.

Selbstverständlich besteht durchaus die Möglichkeit, das angeschuldigte oder durch die Anamnese ermittelte Allergen dem Kranken oral durch Einatmung zu applizieren und zu sehen, ob darnach ein Anfall erfolgt. Das wäre eine sehr einfache, wenn auch für den Kranken weniger angenehme Methode. Sie hat außerdem den großen Nachteil, uns in den weitaus meisten Fällen im Stiche zu lassen. In den Hautreaktionen dagegen haben wir ein viel zuverlässigeres diagnostisches Hilfsmittel, das uns in nur wenigen Fällen nicht zum Ziele führt.

Als Methode dieser Hautreaktionen steht uns sowohl die cutane wie die intracutane Impfung mit flüssigen Extrakten eines Allergens oder verschiedener gemischter Allergene aus der gleichen Gruppe zur Verfügung. Die Einzelheiten der Technik dieser Injektionen sind in der Monographie *Storm van Leeuwens* und an anderen Stellen eingehend beschrieben und können daher hier übergangen werden. Früher mußte man sich die einzelnen Extrakte aus dem Ausgangsmaterial selbst herstellen, seit einiger Zeit befinden sich durch das Sächsische Serumwerk Dresden von *Storm van Leeuwen* selbst geprüfte Extrakte im Handel, sie sind gebrauchsfertig und mit einem Stempel der Dauer ihrer Verwendbarkeit versehen. Sie umfassen 20 verschiedene Gruppen mit 188 Ampullen von begrenzter Haltbarkeit. Die Allergiediagnostica des Sächsischen Serumwerks sind in folgende 5 Gruppen eingeteilt:

Packung A: Pollenallergene (Gräser und Getreide).
„ B: Tierhautschuppen (Pferd, Rind, Hund, Katze).
„ C: Menschenhautschuppen-, Klima- und Hausallergene (Menschenhautschuppen, gemischte Schimmelpilze, Bettfedern, Hausstaub, Milbengetreide).
„ D: Nahrungsmittelallergene (Fleischsorten, Vegetabilien, Fischarten).
„ E: Bakterienallergene.

Die Hautreaktion mit diesen Allergenen ist positiv, wenn an der Impfstelle eine deutliche urticariaähnliche Quaddel mit pseudopodienartigen Fortsätzen in die Umgebung entsteht. Diese Extrakte sind keine Anaphylaktogene, d. h. sie lösen keine Überempfindlichkeit aus. Die Injektion eines Allergens, gegen das er nicht empfindlich ist, wird also dem Kranken auch niemals schaden können. Wir wenden zunächst die cutane Probe an und erst, wenn diese zweifelhaft oder negativ ist, die intracutane.

Die cutane Impfung ist ein ziemlich grobes, die intracutane ein viel feineres Reagens der Allergie. Dafür ist aber auch die cutane Probe völlig harmlos, die intracutane kann dagegen unter besonders ungünstigen Verhältnissen auch einmal gefährlich werden. Es können nämlich in einzelnen — wenn auch glücklicherweise äußerst seltenen — Fällen bereits diese diagnostischen Impfungen mit ganz verdünnten Extrakten eine universelle Urticaria, einen Asthmaanfall oder einen Kollaps auslösen, ja es existiert ein Fall aus der amerikanischen Literatur (*Cooke*), bei dem ein an

schwerem Bronchialasthma leidendes Kind infolge einer diagnostischen Intracutanreaktion mit einer außerordentlich geringen Menge eines Fischextraktes ad exitum kam. Auch *Storm van Leeuwen* sah zwei Fälle mit schweren Symptomen nach diagnostischen Reaktionen.

Man kann sich vor derartigen unerfreulichen Erlebnissen einigermaßen schützen, wenn man es sich zur Regel macht, vor der ersten intracutanen Impfung immer erst eine ungefährliche cutane mit derselben Substanz anzustellen, und erst bei negativer oder zum mindesten zweifelhafter cutaner die intracutane Probe auszuführen. Eine theoretisch denkbare äußerste Verringerung der Dosis durch extreme Verdünnung des Extraktes der Intracutanreaktion schützt nicht unbedingt vor Schaden, da die individuelle Empfindlichkeit gegenüber einem und demselben Extrakt ganz außerordentlich groß und vor allem bei einzelnen Kranken so variabel sein kann, daß eine bis zu 10.000fache und noch größere Verschiedenheit der Empfindlichkeit vorkommt (*Storm van Leeuwen*). Ja sogar noch weitergehend kann sogar bei demselben Individuum die Überempfindlichkeit zu verschiedenen Zeiten ganz verschieden sein. Diese Tatsachen erhöhen natürlich die Gefahren ganz zweifellos. Sollten einmal trotz aller Vorsichtsmaßnahmen dennoch bedrohliche Symptome auftreten, so bleibt als letztes Mittel die von *Storm van Leeuwen* empfohlene Abschnürung des Oberarms oberhalb der Injektionsstellen und die Injektion von Adrenalin in die Nähe der am stärksten reagierenden Quaddel. Es gelingt dann mit ziemlicher Sicherheit, den Anfall zu coupieren.

### *b)* Ihre Bewertung.

Der Wert der diagnostischen Hautreaktionen gruppiert sich nach *Storm van Leeuwen* um folgende drei Fragen:

1. Kann man durch Hautreaktionen eine Überempfindlichkeit der Haut diagnostizieren?
2. Kann man aus einer Überempfindlichkeit der Haut auf eine Überempfindlichkeit anderer Organe (und vice versa) schließen?
3. Kann in Fällen, in denen eine positive Hautreaktion mit einer Überempfindlichkeit anderer Organe einhergeht, angenommen werden, daß das betreffende Allergen als kausales Agens der Anfälle in Frage kommt?

Die erste Frage kann beim Asthmatiker ohne weiteres bejaht werden unter der Voraussetzung, daß das betreffende Extrakt in der gleichen Menge und Verdünnung beim Normalen angewandt negative Reaktionen gibt. *Storm van Leeuwen* verlangt hierbei, daß bei 10 Normalen höchstens eine oder aber möglichst gar keine positive Reaktion vorkommt. Daß auch beim Normalen ausnahmsweise einmal eine positive Reaktion auftreten kann, erklärt *Storm van Leeuwen* durch die nicht immer zu vermeidende Möglichkeit, daß durch Zersetzung des eiweißhaltigen Ausgangsmaterials der Extrakte pepton- oder histaminhaltige Substanzen entstehen und die Reaktion bedingen können. Eine gewisse Handhabe zur Vermeidung derartiger Verunreinigungen des Extraktes besteht in der größtmöglichen Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung. Beweist somit die negative Hautreaktion mit einem bestimmten Extrakt beim Normalen oder nichtallergischen

Asthmatiker die Überempfindlichkeit der Haut des Allergikers ganz allgemein, so kann außerdem noch auf eine spezifische Überempfindlichkeit der Haut des Allergikers auf ganz bestimmte Stoffe geschlossen werden, wenn sich seine Haut gegenüber anderen Allergenen oder Allergengruppen negativ verhält.

Die zweite Frage ist schon schwieriger zu beantworten. Mit einer nachgewiesenen Überempfindlichkeit der Haut allein ist noch nichts bewiesen. Anderseits ist bei dem sog. „allergischen Symptomenkomplex" die Haut so oft mitbeteiligt, auch wenn das eigentliche „Chokorgan" ein ganz anderes ist, daß hier unbedingt ein Zusammenhang angenommen werden muß. Indes liegen hier die Verhältnisse nicht immer ganz eindeutig. Durch Produkte der tierischen Haut hervorgerufenes Asthma scheint zwar in der Tat ausnahmslos mit positiven Hautreaktionen einherzugehen, jedenfalls nimmt *Storm van Leeuwen* nach seinen Erfahrungen bei negativer Hautreaktion auf diese Stoffe an, daß der Patient für das injizierte Material nicht überempfindlich ist. Doch betont dieser Autor immer wieder, daß die Beurteilung der Stärke der Extrakte und die Deutung der erhaltenen Reaktionen nur auf Grund großer Erfahrungen zu machen ist, und daß sich hieraus leicht abweichende Anschauungen seitens verschiedener Untersucher ergeben können, vor allem wenn sie mit anders hergestellten Extrakten arbeiten.

Ist in den genannten Fällen von „Tierasthma" also unter bestimmten Kautelen die Hautreaktion beweisend, so bedeutet umgekehrt beim „Arzneiasthma" eine negative Hautreaktion gar nichts. Nach übereinstimmender Ansicht aller Autoren läßt beim Arzneiasthma die Hautreaktion nahezu immer im Stich, d. h. sie fällt negativ aus. Nur das Chinin soll bisweilen eine Ausnahme von dieser Regel machen. Vor allem bei dem relativ häufigen Aspirinasthma fallen nach *Storm van Leeuwen*[44] die Hautreaktionen ausnahmslos negativ aus, wie hier auch die Desensibilisierung in keiner Form gelang.

Beim „Nahrungsmittelasthma" sind zwar oft die Hautreaktionen positiv, vor allem in den Fällen, die unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme allergische Hauterscheinungen (z. B. Urticaria) zur Folge haben. In anderen Fällen, wo die allergischen Symptome erst einige Stunden nach der Nahrungsaufnahme sich einstellen, fallen die Impfungen oft negativ aus. Gerade beim Nahrungsmittelasthma sind uns indessen die Hautreaktionen nicht so wichtig als sonst, weil wir ja auf noch bequemere Weise die Allergie feststellen können, nämlich durch einfaches Weglassen oder Verabreichen der in Frage kommenden Stoffe.

Bei den „Klimaallergenen" ist die Frage ihres Zusammenhanges mit der Haut insofern besonders schwierig, weil uns längst nicht alle Klimaallergene bekannt sind. Negative Reaktionen mit einem oder mehreren Klimaallergenen schließen demnach eine Klimaallergie keineswegs aus. Das gleiche gilt vom „Pflanzenasthma", denn wir können doch unmöglich mit allen hier in Frage kommenden Pollenarten Reaktionen anstellen. Die einzige Behauptung, die hier mit Bestimmtheit aufgestellt werden kann, ist die, daß stark positive Hautreaktionen als Beweis für eine allgemeine Überempfindlichkeit dem betreffenden Allergen gegenüber zu gelten haben.

Die dritte Frage, ob nämlich bei positiver Hautreaktion und Überempfindlichkeit anderer Organe das jeweilige Allergen auch als kausales Agens der

asthmatischen Anfälle angesehen werden muß, ist ebenfalls keineswegs generell und eindeutig zu beantworten. Zur Illustration der hier vorliegenden Verhältnisse führt *Storm van Leeuwen* folgendes Beispiel an: Wenn ein Patient stark überempfindlich ist gegenüber Extrakten von Pferdehautschuppen und nur schwach reagiert auf solche von Federn aus Kopfkissen, so kann man als sicher annehmen, daß er heftige Anfälle haben wird, wenn er öfters in Pferdeställe kommt. Es handelt sich dann um einen Fall von „Pferdeasthma". Kommt er dagegen nie mit Pferden in Berührung und hat er eine Matratze oder ein Kopfkissen, die reichlich Allergene enthalten, so wird er dadurch beispielsweise jede Nacht Anfälle haben. Der Patient ist dann kein eigentlicher Pferdeasthmatiker und die starke Reaktion auf Pferdehautschuppen hat dann keine ätiologische Bedeutung, während die schwache Reaktion auf Federnallergene entscheidend ist. Es geht aus diesem Beispiel hervor, daß im konkreten Falle neben den Hautreaktionen die Berücksichtigung der Anamnese, die Gesetze allgemeiner Logik und nicht zuletzt die ärztliche Erfahrung des Untersuchers herangezogen werden müssen, will man sich anders vor Trugschlüssen bewahren.

*Bagoee*[45] untersuchte die nicht seltenen Fälle, in denen Kranke auf eine ganze Reihe von Hautproben positiv reagieren. Er kommt dabei zu dem Schluß, daß einige dieser Reaktionen von der Verwandtschaft der gebrauchten Stoffe herrühren, bei anderen jedoch eine Multisensibilität der Haut angenommen werden muß. Nach *Hansen*[46] ist die Polyvalenz der Allergenempfindlichkeit nicht der früheste Zustand, vielmehr besteht in der Regel zuerst nur eine monovalente Überempfindlichkeit. Bemerkenswert an weiteren Untersuchungen *Bagoees*[47] auf diesem Gebiete sind auch vereinzelte Fälle positiver Cutanreaktionen bei Normalen, wie auch bei diesem Autor einige Asthmatiker negative Reaktionen auf Stoffe zeigten, gegen die sie überempfindlich zu sein glaubten. Nach *Anthony*[48] hängen die Cutanreaktionen in erster Linie vom Reaktionszustand der Haut ab und geben ein Bild von der Erregbarkeit des neuromuskulären Apparates der Asthmatiker.

Obwohl nach allem, was wir erörtert haben, die Zusammenhänge hier keineswegs in allen Fällen eindeutig und klar zu beweisen sind, steht doch die eminente Bedeutung der Haut als Testobjekt außer aller Frage. Wir haben hier ein Hilfsmittel an der Hand, das uns in vielen, wenn nicht in den meisten Fällen zwar nicht absolut sicheren Aufschluß, so doch mindestens wertvolle Hinweise gibt, wo und in welcher Richtung wir das kausale Agens der allergischen Anfälle zu suchen haben. *Hansen*[49] sieht in vielen Fällen die Hautreaktionen als ein — allerdings sehr wichtiges — Indizium an und macht die Sicherung der Diagnose noch von folgenden vier Bedingungen abhängig:

1. Dem Nachweis des Allergens im engeren pathogenen Lebensraum des Kranken,
2. der Anfallfreiheit bei Entfernung des Kranken aus diesem Milieu,
3. der Anfallauslösung bei experimenteller Berührung mit dem Allergen,
4. der passiven Übertragbarkeit der specifischen Hautüberempfindlichkeit im *Prausnitz-Kuester*schen Versuch durch intracutane Überimpfung von Krankenserum auf Gesunde.

In ähnlicher Weise stellen *Storm van Leeuwen* und *Kremer*[50] folgende drei Forderungen auf:

1. Die Substanz muß in der Umgebung des Patienten vorkommen,
2. es muß bewiesen werden, daß die Substanz überhaupt Krankheitserscheinungen bei überempfindlichen Menschen hervorrufen kann,
3. es ist nachzuweisen, daß der Körper der Allergiker auch sonst in specifischer Weise mit dem Allergen reagiert.

Letzten Endes wird immer der Erfolg der Therapie zu entscheiden haben, ob wir auf dem rechten Wege gewesen sind, oder ob wir mit unseren diagnostischen Bestrebungen andere Wege zu suchen haben, um vielleicht doch noch zu einer rationellen und erfolgreichen Therapie zu gelangen.

### *c)* Die Sonderstellung der Reaktionen mit Extrakten aus Menschenhautschuppen.

Geben Extrakte aus Arzneimitteln, wie wir schon oben erwähnt haben, fast ausnahmslos negative Hautreaktionen, so ist bei den Extrakten aus Menschenhautschuppen das gerade Gegenteil der Fall. *Storm van Leeuwen* wiederum war es, dem zuerst auffiel, daß fast alle seine Allergiker auf intracutane Injektionen von 0·1 $cm^3$ eines Extraktes aus Schuppen der menschlichen Haut positiv reagierten, während normale Individuen fast nie eine Reaktion zeigten. Damit wäre dieser Reaktion jegliche Bedeutung für die Eruierung eines bestimmten kausalen Agens für die asthmatischen Anfälle von vornherein abzusprechen und ihr höchstens die Bedeutung beizulegen, daß der betreffende positiv reagierende Kranke überhaupt ein Allergiker ist. In der Tat tut dies *Storm van Leeuwen* und benutzt die Reaktion auf Menschenhautschuppen lediglich als Diagnosticum für die Allergie im allgemeinen.

*Feinberg*[51] prüfte die Methode *Storm van Leeuwens* nach und kam im wesentlichen zu den gleichen Resultaten wie der genannte Autor. Bei den zweifellos ebenfalls als Allergien anzusprechenden sog. „spätexsudativen Ekzematoiden" *Rosts* fand *Keller*[52] aus der *Rost*schen Klinik in 100% positive Reaktionen auf Menschenhautschuppen.

*Kaemmerer* und *Apaza-Fuentes*[53], die im übrigen in „Übereinstimmung mit vielen anderen Autoren nur selten eine monovalente Allergie fanden, machten die Erfahrung, daß unter den überhaupt positiv reagierenden Kranken Menschen- und Pferdehautschuppen prävalierten.

Zu einem völlig entgegengesetzten Resultat kamen dagegen *Klewitz* und *Wigand*[54] auf Grund ihres ostpreußischen Krankenmaterials. Impfungen mit Extrakten aus menschlichen Haaren bzw. Haarschuppen ergaben bei ihren Asthmatikern fast ausnahmslos negative Resultate. Die Autoren glauben daher, daß dieser Extrakt als „Universalimpfstoff", der zwar nicht das specifische Allergen, aber eine Überempfindlichkeit überhaupt anzeige, nur in bestimmten Landstrichen, wie z. B. Holland, Verwendung finden könne. Zu diesen Angaben glaubt *Storm van Leeuwen* diese von den seinen abweichenden Befunde durch eine andere Technik oder eine andere Deutung der Hautreaktionen durch *Klewitz* erklären zu können. Möglicherweise könnten auch bei den positiven Reaktionen *Storm van Leeuwens* den Menschenhautschuppen beigemengte Verunreinigungen von Hausstaub oder Produkten von Mikroorganismen die Ursache

sein. Die Angaben der anderen *Storm van Leeuwens* Befund bestätigenden Autoren sprechen allerdings dagegen.

Wie dem auch sei, jedenfalls steht die Tatsache fest, daß bei positiver Reaktion auf Extrakte aus Menschenhautschuppen diese noch nicht als Ursache eines Asthmas angesprochen werden dürfen und dieser Reaktion, wenn überhaupt eine, so höchstens die Bedeutung zugesprochen werden kann, daß irgend eine Überempfindlichkeit vorliegt und daher durch weitere Impfungen mit anderen Allergenen mit einiger Aussicht auf Erfolg nach dem specifischen Agens gesucht werden sollte. In der Ätiologie des Asthma bronchiale kommt jedenfalls den Menschenhautschuppen keine Bedeutung zu. In dem einzigen von *Klewitz* und *Wigand* mitgeteilten einschlägigen Falle eines Friseurgehilfen, der zunächst für ein durch Menschenhautschuppen verursachtes Asthma gehalten werden mußte, konnte schließlich einwandfrei das Vorliegen eines Pferdeasthmas erwiesen werden.

### 3. Die allergenfreie Kammer als diagnostisches Hilfsmittel.

Mit der technischen Unterstützung des Ingenieurs *Einthoven* jun. hat *Storm van Leeuwen* seine sog. „allergenfreie Kammer" konstruiert, ausgehend von dem Gedanken, daß das Vermeiden der Allergene das A und O jeder antiallergischen Therapie darstellt. Trotzdem liegt, wie die Erfinder dieser Einrichtung schon sehr bald erkannten, der größte Wert der allergenfreien Kammern nicht auf therapeutischem, sondern auf diagnostischem Gebiet.

Durch die Aufnahme in die Kammer wird der Patient sowohl von seinen Hausallergenen als auch denen der Außenluft isoliert. Die Entfernung von den Hausallergenen ist bereits in der „einfachen Kammer" möglich, diejenige von den Außenallergenen erfordert eine wesentlich kompliziertere Einrichtung, bei der die Kammer durch eine in einer Kühlmaschine noch besonders gereinigte Luft ventiliert wird. Einzelheiten über die Konstruktion dieser beiden verschiedenen Systeme finden sich in der Monographie *Storm van Leeuwens* und in der Arbeit desselben Autors in den „Ergebnissen", Band XIII, und können daher hier übergangen werden.

Bei der Klassifikation eines Asthmaanfalls, d. h. der Feststellung, in welche der früher ausführlich besprochenen Gruppen der Allergie er gehört, geht man am zweckmäßigsten nach *Storm van Leeuwen*[55] folgendermaßen vor:

1. Aufnahme in die einfache Kammer mit gewöhnlicher, hoch angesaugter Außenluft und ohne Kühlmaschine. Verliert der Kranke hier innerhalb 2 bis 3 Tagen seine Anfälle, so liegt Überempfindlichkeit gegenüber den Hausallergenen des betreffenden Kranken vor. Bleibt der Zustand unbeeinflußt, so erfolgt

2. Aufnahme in die Kammer mit durch Kühlung gereinigter Luft. Der Aufenthalt in dieser dauert wiederum etwa 3 Tage. Tritt hier eine Besserung ein, so handelt es sich um einen durch Außenallergene bedingten Klimafall. Bleibt eine Besserung auch in der gereinigten Luft aus, so kann eine sog. Klimaallergie überhaupt ausgeschlossen werden. In diesem Falle ist weiter zu untersuchen u. zw.

3. Der Kranke bleibt in der Kammer mit gereinigter Luft und muß 2 Tage vollständig hungern. Zeigt sich dabei eine deutliche Besserung, so liegt eine Nahrungsmittelallergie vor und es bleibt vorsichtigem Tasten bei der Verabreichung einzelner Nahrungsmittel oder Nahrungsmittelgruppen vorbehalten, die spezielle Form dieser Allergie zu finden, bei der ein Anfall erfolgt. Tritt auch bei zweitägigem Hungern in gereinigter und gekühlter Luft keine Besserung ein, so handelt es sich sicher nicht um Nahrungsmittelallergie.

Aber auch in den Fällen, in denen durch den Aufenthalt in der allergenfreien Kammer mit oder ohne gereinigter Luft, mit oder ohne Hungertage die Differentialdiagnose der Allergie nicht gestellt werden kann, ist trotzdem die diagnostische Bedeutung der Kammer nicht erschöpft. Gerade hier, unter Abschluß von Haus- und Klimaallergenen, unter Umständen auch von Nahrungsmittelfaktoren, kann unter diesen ganz besonders günstigen Umständen die Empfindlichkeit der Haut gegenüber den verschiedensten allergenhaltigen Extrakten festgestellt werden und wir kommen durch Anstellung der Hautreaktionen in der allergenfreien Kammer vielleicht doch noch zu unserem gewünschten diagnostischen Ziel. Sehr häufig wird es sich dann um eine bakterielle Allergie handeln, irgendwo, meist in den Bronchien oder ihrer Umgebung, ist dann oft ein Bakterienherd nachweisbar, der das Asthma verursacht und die Anfälle unterhält. Dieser muß selbstverständlich durch Fernhaltung allergenhaltiger Luft oder ebensolcher Nahrungsmittel, wie dies in der Kammer geschieht, unbeeinflußt bleiben, führt doch der Kranke in diesem Falle selbst seine Allergene in die sonst noch so allergenfreie Kammer ein.

Die Möglichkeit einer bakteriellen Allergie wird oft als einzige übrigbleiben, wenn wir durch den Aufenthalt in der Kammer Arzneimittel, Pollen, Produkte der tierischen Haut, Nahrungsmittel und vor allem Haus- und Klimafaktoren ausgeschlossen haben, sofern überhaupt eine Überempfindlichkeit vorliegt. Kommen wir durch Aufenthalt in gereinigter und gekühlter Luft auch in Verbindung mit Hungern zu keinem Erfolg, so bleibt außerdem noch die Möglichkeit, daß psychische Faktoren, von denen noch in einem besonderen Kapitel die Rede sein soll, einen so überragenden Einfluß ausüben, daß sie das exogene Moment vollkommen in den Hintergrund drängen und sowohl Diagnose wie Therapie der Allergie als des konstitutionellen Momentes absolut illusorisch machen können.

In Deutschland hat vor allem *Koenig*[56] in seiner Reichenhaller Klinik die „*Storm*schen Kammern" erprobt und mit ihnen, besonders auch als Mittel zur Erzielung einer wissenschaftlichen differenzierten Diagnose des jeweiligen Asthmaanfalls, hervorragende Erfolge gehabt.

Daß für viele Fälle die außerordentlich komplizierte und teuere Anlage der allergenfreien Kammer mit durch Kühlanlage gereinigter Außenluftventilation notwendig ist, bleibt ein schwerwiegender Nachteil der Methode. In den Fällen dagegen, die nur eine einfache Kammer mit gewöhnlicher nur hoch angesaugter Luft erfordern, also bei der Diagnose der Hausallergene, genügt auch ein Krankenzimmer in einem neuen Hause mit trockenem Boden und niedrigem Grundwasserspiegel. Unter diesen Bedingungen erbaute neue Häuser sind praktisch

an sich schon allergenfrei. Bei der Erbauung neuer Krankenhäuser und Kliniken auf trockenen Boden und niedrigen Grundwasserspiegel zu achten ist eine Forderung, die indes nicht besonders betont zu werden braucht, weil sie an sich schon — nicht allein mit Rücksicht auf die Asthmatiker — eine Selbstverständlichkeit darstellt.

## Prognose des allergischen Asthmas.

Die Prognose des Asthmas wird im allgemeinen für eine nicht ungünstige gehalten. Vor allem zwei Erfahrungstatsachen haben wohl zu dieser Anschauung geführt: einesteils ist bekannt, daß in der Kindheit entstandenes oder zuerst aufgetretenes Asthma im weiteren Verlauf des Lebens nicht selten spontan verschwindet, andernteils sieht man oft in mittleren Jahren erstmalig auftretendes Asthma im höheren Lebensalter wenigstens sich bessern. Jedenfalls steht fest, daß Asthmatiker jahre- und jahrzehntelang ihr Leiden tragen können, es belästigt sie stark, es beeinträchtigt ihre Arbeitsfähigkeit bis zur völligen Invalidität, aber sie sterben nicht daran. Daß auch beim Greisenasthma noch allergische Faktoren eine wichtige Rolle spielen, zeigen Untersuchungen von *Mueller-Deham* und *Lasch*[57], die eine sehr starke Überempfindlichkeit gegen Schimmelpilze und Bakterienallergene bei negativem Ausfall aller anderen Allergengruppen fanden.

Bei der Beurteilung der Prognose ist scharf zu trennen zwischen der Prognose des asthmatischen Anfalls und der des asthmatischen Zustandes, d. h. der Krankheit im eigentlichen Sinne.

Die Prognose des asthmatischen Anfalls wurde früher ganz allgemein für durchaus gut gehalten. So konnte *Staehelin*[58] noch 1914 schreiben, daß im Anfall sozusagen niemand sterbe und zwei Fälle von Tod infolge des Anfalls, wie sie bis dahin von *Fraentzel* und von *Bamberger* beschrieben waren, Unika geblieben seien. Heute beurteilen wir diese Frage nicht mehr ganz so günstig, wenn auch in Anbetracht der ungeheuren Zahl von Erkrankungen an Asthma der Tod im Anfall oder als dessen unmittelbare Folge immer noch recht selten ist. *Klewitz* sah in wenigen Jahren zwei Todesfälle im Anfall, auch wir können dem einen weiteren hinzufügen (Fall Maria J., S. 444 dieser Arbeit), der in einem allerdings durch Grippepneumonie komplizierten Status asthmaticus ad exitum kam. Weiterhin konnte *Dehner*[59] aus dem *Aschoff*schen Institut über die Sektion zweier Fälle aus einem Jahre berichten. *Dehner* fand in der Literatur von 1854—1927 nicht weniger als 27 Fälle von Asthmasektionen, darunter 20 von Tod im Anfall. In den bisher ausführlicher mitgeteilten Fällen erfolgte der Tod stets durch Erstickung.

Auch die Prognose der asthmatischen Krankheit wird im allgemeinen quoad vitam für günstig gehalten, wie die häufigen Fälle von Greisenasthma zeigen. Verschlechtert wird diese an sich günstige Prognose nur ganz erheblich durch die Begleitkrankheiten oder Komplikationen des Asthmas, bei denen chronische Bronchitis, Emphysem und Kreislaufinsuffizienz wohl die größte Rolle spielen. Mit *Staehelin* können wir sagen, daß die Prognose um so günstiger ist, je kürzer die Krankheit besteht, je weniger Heilver-

suche schon unternommen sind und je rascher der Patient in eine sachgemäße Behandlung kommt. Letzteres gilt vor allem für die gleich zu besprechende antiallergische Therapie.

## Therapie des allergischen Asthmas.

Über die Therapie der allergischen Krankheiten überhaupt und damit auch des Asthma bronchiale hat sich ihr Begründer *Storm van Leeuwen* in Band XIII der „Ergebnisse" vor kurzem so eingehend verbreitet, daß sich eine nochmalige ausführliche Erörterung des Gegenstandes an gleicher Stelle erübrigt. Es sei deshalb nur der Vollständigkeit halber und nur in Umrissen der Therapie gedacht.

Ähnlich wie bei der Prognose haben wir auch hier streng zu unterscheiden zwischen der Behandlung des allergischen Anfalls und der des allergischen Zustandes. Nur letztere kann den Anspruch erheben, eine ätiologische zu sein und das Krankheitsbild selbst an der Wurzel zu fassen, erstere wird immer eine rein symptomatische bleiben. Trotzdem können wir bei einer so ausgesprochen periodisch auftretenden Krankheit, deren Anfälle oft durch Zeiten völligen Wohlbefindens getrennt sind, auch der symptomatischen Therapie des Anfalls nicht entraten.

Das souveräne Mittel zur Bekämpfung des akuten allergischen Asthmaanfalls ist und bleibt das Adrenalin. Mit Adrenalin bzw. Suprarenin in der subcutanen Form der Verabreichung können wir fast augenblicklich auch den schwersten Anfall coupieren, seine Wirkung hält nach unseren Erfahrungen und nach denen anderer Autoren etwa 2 Stunden an, auch wenn wir nur 2—3 Teilstriche der Lösung 1:1000 geben. Sympathicusreizend und vaguslähmend, die Bronchialmuskulatur entspannend und erweiternd, die Schleimhaut zum Abschwellen bringend und die Bronchialsekretion hemmend wirkt die subcutane Adrenalininjektion prompt und eindrucksvoll. Einzeldosen von 0·2 $cm^3$ der Lösung 1:1000 genügen vollkommen, sie können fast beliebig oft gegeben werden. Wie beim Insulin können wir nicht umhin, intelligenten Patienten die Spritze selbst in die Hand zu geben, denn außerhalb der Klinik wird der Arzt fast nie rechtzeitig zur Stelle sein. Die Gefahr des Mißbrauchs und der Gewöhnung besteht nicht, das Adrenalin vermittelt keinerlei angenehme Sensationen und der Kranke wird immer nur dann zur Spritze greifen, wenn er sie wirklich braucht. Daß keine Gewöhnung zu befürchten ist, ist ein großer Vorteil, daß die Wirkung einer Injektion nicht länger anhält, ein ebenso großer Nachteil. Beides ist durch den raschen Abbau des Adrenalins im Organismus bedingt.

Pharmakologisch gleichwirkende Substanzen, wie das Ephedrin, Ephetonin und Ephedralin, kommen als Ersatzmittel in Frage. Wenn diese auch per os gegeben werden können und hier — im Gegensatz zum Adrenalin — zweifellos auch wirksam sind, so wird doch auch bei ihnen im akuten Anfall wegen der möglichst rasch verlangten Wirkung die subcutane Injektion die rationellste Anwendungsweise und die Methode der Wahl bleiben.

So einfach demnach die Therapie des allergischen Anfalls ist, so kompliziert gestaltet sich die Therapie des allergischen Zustandes, d. h. der Krankheit Asthma selbst.

Ist uns das pathogene Allergen bekannt, so stehen uns hier zwei Methoden zur Verfügung. Die erste und weitaus wichtigste besteht im möglichsten Vermeiden der Allergene. Am leichtesten ist dies noch bei der Nahrungsmittelallergie und bei Überempfindlichkeit gegenüber Produkten der tierischen Haut. Hier weist die richtige Diagnose bereits unmittelbar auf die rationellste Therapie. Viel schwieriger wird die Behandlung, wenn Haus- und Klimafaktoren eine Rolle spielen. Dabei wäre natürlich das Idealste, wenn der Kranke für dauernd seinen Wohnsitz ändern und ins Hochgebirge oder an die See oder in ein sonst für ihn günstiges, in sein „Privatklima" verziehen könnte, das frei ist von seinen Allergenen. Hier scheint gerade das Hochgebirge für die meisten Allergiker der geeignetste Aufenthaltsort zu sein. *Schwenkenbecher* erwartet von ihm außerdem eine ähnliche Wirkung, wie sie Röntgentherapie, Applikation von Proteinkörpern und intensive Hautreize vorübergehend bringen und wie sie sich unter dem Ausdruck einer „Steigerung aller Lebensvorgänge" zusammenfassen lassen.

Es liegt auf der Hand, daß selbst eine vorübergehende klimatische Kur im Hochgebirge nur ausnahmsweise und nur bei wohlhabenden Kranken in Frage kommt. Hier tritt die allergenfreie Kammer *Storm van Leeuwens* in ihre Rechte. Dabei ist es in der Mehrzahl der Fälle durchaus überflüssig, daß diese wie die Originalkammern in der Leidener Klinik mit einer komplizierten Kühlanlage ausgerüstet ist, sondern es genügt die weit einfachere Anlage, wie sie *Storm van Leeuwen* als Typus seiner Einrichtung in Privathäusern beschrieben hat. *Storm van Leeuwen* hat in Holland eine große Anzahl solcher Kammern für seine Privatpatienten einrichten lassen, sie schlafen meist nur des Nachts darin, gehen tagsüber ihrem Berufe nach. Trotz ihrer relativen Vereinfachung ist die Anlage immer noch so teuer — die Kosten betragen immer noch etwa 1200 RM. — daß sie auch nur für wohlhabende Leute in Frage kommt. Der Vorschlag *Storm van Leeuwens*, daß Hilfsausschüsse und Behörden, die an Asthmainvalide jahrzehntelang Rente und Unterstützung geben müssen, sich überlegen sollten, ob das Einrichten einer allergenfreien Kammer nicht eine billigere Lösung der Frage bedeuten würde, erscheint ebenfalls für unsere deutschen Verhältnisse nicht zu Befürwortung geeignet. Da kennt *Storm van Leeuwen* unsere alten Rentenneurotiker schlecht, denen mit einem noch so guten Mittel, das ihnen Arbeitsfähigkeit verleiht, durchaus nicht gedient ist, und deren Wünsche und Ziele ganz andere Richtung gehen. Die Erbauung allergenfreier Kammern für Asthmainvalide in Deutschland könnte höchstens dazu führen, diese sonst so vorzügliche Heilmethode in Verruf zu bringen, und damit wäre dem Erfinder am wenigsten gedient.

*Kaemmerer* und *Haarmann*[60] haben versucht, durch Anwendung eines anderen Prinzips, nämlich chemischer Waschung der Luft, die *Storm*schen Kammern zu verbilligen. Auch *Kuester*[61] hat eine von ihm konstruierte verbilligte Kammer angegeben, bei der die Luft in einem Rieselturm mit Leitungswasser gewaschen wird. Klinische Erfahrungen über diese Konstruktionen liegen noch nicht vor. Ferner haben *Voss* und *Kriebel*[62] ein künstliches Hochgebirgszimmer konstruiert, bei dem die Luft chemisch und physikalisch allergenfrei gemacht und außerdem durch künstliche Höhensonne und Ultrarotlampen eine

der natürlichen Sonnenbestrahlung gleichwertige Wirkung erstrebt wird. Auch hierüber sind klinische Erfahrungen noch nicht veröffentlicht.

Eine weitere Verbilligung der Originalkammern *Storm van Leeuwens* stellt die sog. Allergolixkammer dar, wie sie von der Auer-Gasglühlichtgesellschaft auf Grund von Arbeiten *Fraenkels* und *Levys*[63] hergestellt wird. Hier wird durch einen geräuschlos laufenden Ventilator Außenluft durch ein Hochleistungsfilter in die Kammer eingeführt. Der nächste Schritt zur Vereinfachung dieses Prinzips stammt gleichfalls von den genannten Autoren und der Auer-Gesellschaft: die Allergolixmaske. Hier ist gleichsam die große Kammer auf eine kleine Atemmaske reduziert, die im Prinzip das gleiche darstellt, und bei der ebenfalls die durch ein auswechselbares Filter gereinigte Luft mit Hilfe eines kleinen Ventilators dem Kranken zugeführt wird. Nach unseren eigenen Erfahrungen mit diesem Apparat wird das Atmen mit der Maske von den Patienten als durchaus angenehm empfunden, die Allergie und damit die asthmatische Erkrankung wird jedoch durch sie nicht beeinflußt, was ja auch a priori nicht zu erwarten war.

*Wolff-Eisner*[64] lehnt die Kammer von *Storm van Leeuwen* als zu teuer und die Allergolixmaske von *Fraenkel* und *Levy* als ungeeignet und gefährlich ab. Er hält eine einfache, transportable, über das Bett zu stülpende Kammer mit Luftzufuhr durch den „Allergolix" am geeignetsten.

Welche Art oder welche Konstruktion von allergenfreien Kammern, die alle das gleiche Ziel des Vermeidens der Allergene haben, auch benutzt wird, in allen Fällen und ausnahmslos hat mit dieser Behandlung die eigentliche antiallergische Therapie in Form der Desensibilisierung gegenüber den jeweiligen pathogenen Allergenen einherzugehen. Ganz besonders wichtig ist dies in den Fällen, in denen ein Vermeiden der Allergene auf die Dauer nicht zum Ziele führt. Diese antiallergische desensibilisierende Therapie zerfällt in eine specifische und in eine nichtspecifische.

Die specifische antiallergische Therapie wird mit subcutanen Injektionen des als pathogen ermittelten Allergens, angefangen von niedrigsten Verdünnungen und in ganz allmählich gesteigerten Dosen, durchgeführt. Ebenso wie für die Diagnose liefert auch für die Therapie das Sächsische Serumwerk Dresden die erforderlichen Extrakte u. zw.:

Packung F: Pollenallergene (gemischte Gräser und Getreide). Serie I Konzentration $^1/_5$ Mill. bis $^1/_{5000}$.
„ G: Pollenallergene (gemischte Gräser und Getreide). Serie II Konzentration $^1/_{5000}$ bis $^1/_{50}$.
„ H: Pollenallergene (gemischte Gräser und Getreide). Serie III Konzentration $^1/_{50}$ bis $^1/_5$.
„ I: Gemischte Tierhaare (Pferd, Rind, Hund, Katze). Serie I Konzentration $^1/_5$ Mill. bis $^1/_{5000}$.
„ K: Gemischte Tierhaare (Pferd, Rind, Hund, Katze). Serie II Konzentration $^1/_{5000}$ bis $^1/_{50}$.
„ L: Gemischte Tierhaare (Pferd, Rind, Hund, Katze). Serie III Konzentration $^1/_{50}$ bis $^1/_5$.

Packung M: Gemischte Hausallergene (Schimmelpilze, Bettfedern, Milbengetreide).
Serie I Konzentration $^1/_5$ Mill. bis $^1/_{5000}$.

„ N: Gemischte Hausallergene (Schimmelpilze, Bettfedern, Milbengetreide).
Serie II Konzentration $^1/_{5000}$ bis $^1/_{50}$.

„ O: Gemischte Hausallergene (Schimmelpilze, Bettfedern, Milbengetreide).
Serie III Konzentration $^1/_{50}$ bis $^1/_5$.

„ P: Gemischter Hausstaub (nur in allergischen Kammern oder im Hochgebirge anzuwenden).
Serie I Konzentration $^1/_5$ Mill. bis $^1/_{5000}$.

„ Q: Gemischter Hausstaub (nur in allergischen Kammern oder im Hochgebirge anzuwenden).
Serie II Konzentration $^1/_{5000}$ bis $^1/_{50}$.

„ R: Gemischter Hausstaub (nur in allergischen Kammern oder im Hochgebirge anzuwenden).
Serie III Konzentration $^1/_{50}$ bis $^1/_5$.

„ S: Bakterielle Allergene.
Serie I Konzentration $^1/_{500}$ bis $^1/_{30}$.

„ T: Bakterielle Allergene.
Serie II Konzentration $^1/_{25}$ bis $^1/_1$.

Für die unspecifische antiallergische Therapie kommen die verschiedenen Tuberkulinpräparate, wobei wir in Übereinstimmung mit *Storm van Leeuwen* das Alttuberkulin Koch bevorzugen, Milch und Schwefel in Frage.

## Über den Begriff des funktionellen Emphysems.

Bei der Behandlung seiner zahlreichen Asthmatiker kam *Storm van Leeuwen* zu der Überzeugung, daß die landläufige Annahme von der Entstehung einer chronischen Bronchitis und eines Emphysems auf dem Boden eines länger bestehenden Asthmas wenigstens für die meisten Fälle nicht zutreffe. Es ergab sich ihm dabei etwa folgender Gedankengang: Bei der Mehrzahl der Asthmatiker besteht eine Überempfindlichkeit gegenüber mehreren Allergenen, die ständig mehr oder weniger stark einwirken. Zu Beginn der Erkrankung wechseln Zeiten starker Überempfindlichkeit mit Zeiten völligen oder teilweisen Wohlbefindens ab, früher oder später bildet sich aber ein Zustand heraus, in dem die Allergene fortwährend ihren Einfluß geltend machen, auch außerhalb des akuten Anfalls. Dieses Stadium kann Jahre oder Jahrzehnte andauern. Auch in der anfallsfreien Zeit findet man dann tiefstehende, wenig verschiebliche untere Lungengrenzen, eine verkleinerte absolute Herzdämpfung, trockene oder feuchte Rasselgeräusche. Geht der Kranke nun beispielsweise ins Hochgebirge, so verschwinden alle diese Erscheinungen zum größten Teil oder ganz, um sehr schnell wieder aufzutreten, sobald er in die alte für ihn allergenreiche Umgebung zurückkehrt. Diese pathologischen Erscheinungen, die einer so raschen Rückbildung fähig sind, selbst wenn sie vorher jahrzehntelang bestanden haben, können unmöglich ein echtes Emphysem

oder eine echte chronische Bronchitis, also anatomische und daher irreversible Lungen- und Thoraxveränderungen sein. *Storm van Leeuwen* glaubte daher, daß sie ein Recht auf eine eigene Benennung hätten, wollte sie ursprünglich als Pseudoemphysem bezeichnen, wählte aber schließlich auf einen Vorschlag *Brauers* hin die Bezeichnung „funktionelles Emphysem".

Es wird also unter dem Begriff des „funktionellen Emphysems" eine auch nach langem Bestehen noch reversible Schädigung der Atmung verstanden, die bleibt, auch wenn man die akuten Anfälle von Atemnot durch Adrenalingaben unterdrückt, und die ebenso in der anfallsfreien Zeit vorhanden ist. Dieses funktionelle Emphysem steht aber insofern in einem Gegensatz zum echten Emphysem, als es zwar auch einen Dauerzustand darstellt, aber ohne anatomische Veränderungen einhergeht und reversibel, also im Prinzip heilbar ist. Die Atemstörung des funktionellen Emphysems wird durch eine Verengerung der Bronchioli infolge Schleimhautschwellung oder Muskelkrampf hervorgerufen. Vom sog. Volumen pulmonum auctum unterscheidet es sich dadurch, daß dieses eine akute Erscheinung ist, ein nur kurz dauernder reversibler Zustand, vom echten Emphysem durch seine Fähigkeit der schnellen Rückbildung. Dabei geht das funktionelle mit viel größerem subjektivem Gefühl der Beklemmung einher als das echte Emphysem. Das funktionelle kann selbstverständlich auch neben echtem Emphysem und neben chronischer Bronchitis vorkommen, das bestreitet *Storm van Leeuwen* durchaus nicht. Aber für den Allergiker ist nach seiner Anschauung das funktionelle Emphysem das wichtigere, weil es viel öfter vorkommt und weil es vor allem als Dauerzustand von viel nachteiligerer Wirkung auf Arbeitsfähigkeit und Prognose des chronischen Asthmatikers ist.

Aus diesem Grunde hat sich *Storm van Leeuwen* in eingehenden Untersuchungen zusammen mit seinem Schüler *C. J. Storm*[65] bemüht, eine Methode zur objektiven Beurteilung der Größe der durch das funktionelle Emphysem verursachten Atemstörung zu finden. Alle diese Untersuchungen wurden in der Ruhe und beim anfallsfreien Kranken vorgenommen. Die Autoren zeichneten die Atembewegungen vermittels eines Spirometers auf und bestimmten das maximale Minutenvolumen der Atmung. Unter maximalem Minutenvolumen verstehen sie dabei die größte Menge Luft, die ein Kranker in einer Minute ein- und ausatmen kann, wobei die Luftmenge in den sog. „toten Räumen", multipliziert mit der Zahl der Atemzüge, in Abzug gebracht wird. Das etwas komplizierte Verfahren der Bestimmung der Größe dieses „toten Raumes" soll als in diesem Zusammenhang von geringerem Interesse nicht näher beschrieben werden.

*Storm van Leeuwen* und *C. J. Storm* fanden nun, daß bei normaler Atemkurve und maximalem Minutenvolumen kein oder nur geringes Emphysem vorhanden ist und deshalb auch keine nennenswerte Beschränkung der Arbeitsfähigkeit bestehen kann. Bei Arbeitsunfähigkeit, verursacht durch funktionelles Emphysem, fanden sie immer eine Veränderung von Atemkurve und maximalem Minutenvolumen. Eine Verbesserung des subjektiven Befindens der Kranken drückte sich auch objektiv in der Verbesserung der Atemkurve und des maximalen Minutenvolumens aus und umgekehrt.

Vor Anstellung dieser Untersuchungen ist es natürlich unbedingt erforderlich, das funktionelle Emphysem von einem etwa gleichzeitig vorliegenden echten Emphysem zu trennen, d. h. zu bestimmen, welcher Anteil der Atembehinderung eines chronischen Asthmatikers auf funktionellem Emphysem beruht. Diese Trennung ist möglich durch zeitweise Ausschaltung der Ursachen des funktionellen Emphysems, vor allem durch Aufenthalt in allergenfreier Luft (Hochgebirge, allergenfreie Kammer). Diätregelung, gegebenenfalls Hungerversuch und unspecifische Reiztherapie leisten unter Umständen dasselbe.

Aus diesen Untersuchungen geht unzweideutig hervor, wie wichtig die Erkennung und Beurteilung des funktionellen Emphysems der Asthmatiker vor allem in sozialer Beziehung ist. Wir haben hier einen objektiven Maßstab zur gerechten Feststellung der Arbeitsfähigkeit.

## Regionäre Verbreitung des allergischen Asthmas.

Daß die regionäre Verbreitung des Bronchialasthmas eine außerordentlich mannigfache ist, darüber sind sich alle Autoren einig. Nicht nur gibt es augenscheinlich „asthmareiche“ und „asthmaarme“ Länder, sondern auch innerhalb dieser großen Gebiete lassen sich oft noch relativ asthmareiche, asthmaarme oder sogar offensichtlich asthmafreie Bezirke scharf abgrenzen. Diese immerhin auffallende Tatsache veranlaßte *Storm van Leeuwen*, vergleichende Untersuchungen anzustellen zwischen den Verhältnissen der holländischen Inselgruppe Zeeland, die ihm die meisten und auch die schwersten Fälle seines Materials lieferte, und der Schweiz, wo an ganz bestimmten Orten selbst seine allerschwersten Fälle anfallsfrei blieben.

Auf Zeeland — u. zw. auf einer der größeren Inseln dieser Gruppe (Zuid Beveland) — ermittelte *Storm van Leeuwen* unter nahezu 35.000 Bewohnern etwa 2‰ Asthmatiker. Dabei war die Verteilung der Fälle auf der Insel keineswegs eine gleichmäßige, vielmehr fanden sich im Süden der Insel einzelne Dörfer, in denen ½ bis 1% der Bevölkerung an Asthma litt.

In der Schweiz, die *Storm van Leeuwen* mit dreien seiner Asthmatiker bereiste, verloren in St. Moritz und in Davos alle drei ihre Beschwerden vollkommen, nach der Rückkehr nach Holland hatten alle drei innerhalb 24 Stunden wieder akute schwere Anfälle. In geringeren Höhen als St. Moritz und Davos war wenigstens Besserung zu verzeichnen. Dies stimmt mit den Beobachtungen *Turbans* und *Spenglers*[66] schon aus dem Jahre 1906 überein, nach denen in einer Höhe von 1500—1800 *m* so gut wie kein Asthma vorkommt.

*Klewitz* befaßte sich in eingehenden Studien mit der regionären Verbreitung des Asthmas in Ostpreußen. Mit seinem Schüler *Tiefensee*[67] richtete er dabei seine besondere Aufmerksamkeit auf die geologische Beschaffenheit des Bodens. Dabei fanden die Autoren, daß die überwiegende Mehrzahl ihrer 1137 Asthmatiker in Gegenden wohnt, die zum sog. Grundmoränengebiet (flach, hoher Grundwasserspiegel, zahlreiche abflußlose Seen und Teiche), zu den sog. Urstromtälern (Pregelurstromtal, Memelurstromtal, Weichseldelta) und zur sog. Staubeckenzone (große ebene, sehr fruchtbare Fläche) gehörten. Andere Gebiete oder Landstriche, wie die sog. Randmoränengebiete (z. B. die ober-

ländisch-masurische Seenplatte mit Erhebungen bis zu 300 *m* und darüber) und die sog. Sandurflächen (wie z. B. die große Sandfläche der Johannisburger Heide) fanden *Klewitz* und *Tiefensee* praktisch frei von Asthma. Diese Gegenden bestehen geologisch vorwiegend aus Sand und Kies. Höhenunterschiede und Klimafaktoren (Temperatur- und Niederschlagsverhältnisse) haben nach diesen Untersuchungen höchstens unterstützenden Einfluß beim Zustandekommen des Asthmas.

Bemerkenswert für die Häufigkeit des Asthmas gerade in Zeeland erscheint die Beobachtung *Storm van Leeuwens,* daß alle Centren von Asthma in der Nachbarschaft von sog. „Schollen" gelegen sind. Diese werden meist an der seewärts gelegenen Seite der die Insel umgebenden Deiche gefunden, sind immer äußerst feucht, häufig mit Seewasser bedeckt und haben eine ganz eigentümliche Flora und Mikroflora. Außerdem wächst auf Zeeland viel Weizen, von dem jeder Bauer seinen ganzen Jahresbedarf im Hause vorrätig hält, und der während des ganzen Sommers immer eine große Anzahl von Milben beherbergt. So sind die Ursache des gehäuften Auftretens von Asthma auf Zeeland nach *Storm van Leeuwen* in der Luft vorhandene Substanzen, die an bestimmte auf diesen Inseln vorkommende klimatische Faktoren (im weitesten Sinne des Wortes) gebunden sind und die er als „Miasmen" bezeichnet wissen will.

Die umgekehrte Erscheinung der Abwesenheit von Asthma in Höhenlagen von 1500—1800 *m* der Schweiz erklärt *Storm van Leeuwen* in Übereinstimmung mit seiner „Klimaallergentheorie" so, daß eben in der Hochgebirgsluft Substanzen fehlen, die in niedrigeren Regionen die Anfälle verursachen. Zum Beweise hierfür stellte er folgenden interessanten Versuch an: Einer seiner drei bereits erwähnten Asthmatiker zeigte in St. Moritz keine asthmatischen Erscheinungen, auch die Auscultation ergab keine Rasselgeräusche über den Lungen. Man gab ihm eine Schachtel mit milbenhaltigem Hafer aus seinem heimatlichen Gutshofe, die er unter seiner Nase so schütteln mußte, daß etwas Staub erschien. Nach 3 Minuten nießte er heftig, nach 8 Minuten hatte er ausgesprochene Zeichen eines Bronchospasmus mit Rasseln und Pfeifen, außerdem trat eine Urticaria auf. Diese Erscheinungen dauerten 24 Stunden. Zwei Tage später in Davos war der Kranke wieder vollständig gesund und der Versuch konnte mit dem gleichen Erfolge wiederholt werden.

Wie er in einer Dissertation durch *Varekamp* ausführen ließ, ist *Storm van Leeuwen* bezüglich der geologischen Beschaffenheit des Bodens der Ansicht, daß Dünen und Sandboden für den Asthmatiker besser sind als Moor und Lehmboden. Wenn er in gemeinschaftlichen Untersuchungen mit *Brutel de la Rivière*[68] 78% der untersuchten Allergiker als gegen „Hausstaub" überempfindlich fand, so ergaben weitere vergleichende Beobachtungen, daß der Staub aus Häusern, die auf Lehm- und Moorboden standen, viel dieses „Hausstauballergens" enthielten, während der Staub aus Häusern auf Sandboden allergenarm war. Dem entsprechen vollständig die zitierten Anschauungen von *Klewitz* und *Tiefensee.* Die von diesen Autoren als asthmareich ermittelten Grundmoränengebiete, Urstromtäler und Staubeckenzonen bestehen in der Tat aus für Wasser schwer durchgängigem Geschiebemergel, oft monatelang überschwemmten feuchten Niede-

rungen und schwerstem Lehmboden. Daß dabei diese geologische Beschaffenheit des Bodens als solche die Häufigkeit des Asthmas verursache, hat weniger Wahrscheinlichkeit für sich als die andere von *Klewitz* zur Diskussion gestellte Möglichkeit, daß hoher Grundwasserspiegel, schwer durchlässiger Lehmboden, Flußtäler und Niederungen für die Entstehung bzw. Anhäufung von Allergenen besonders günstig sind. Es ist auch durchaus verständlich, daß sich auf solchem Boden die Mikroorganismen, als deren Produkt *Storm van Leeuwen* und *Brutel de la Rivière* das Hausstauballergen ansehen, am besten und leichtesten vermehren werden.

Unser eigenes Material gibt uns für diese Fragen keine eindeutige Erklärung. Die Altstadt Augsburg, aus der die meisten unserer Kranken stammen, müßte eigentlich theoretisch sehr asthmareich sein. Am Zusammenfluß von Wertach und Lech gelegen, wird die Altstadt von zahllosen Kanälen und künstlichen Wasserläufen durchzogen, die zum großen Teil unter den Häusern durchziehen und zahlreiche Verunreinigungen durch Abwässer von Fabriken mit sich führen. Der Grundwasserspiegel ist hier ein außerordentlich hoher und viele Häuser sind daher ohne Keller. Trotzdem spielen die Erkrankungen an Asthma bronchiale hier eine verhältnismäßig geringe Rolle, wenigstens im Vergleich zu anderen Gegenden Deutschlands. Unsere Asthmatiker wohnen etwa nur zur Hälfte in der Stadt selbst, zur anderen Hälfte stammen sie aus der näheren oder weiteren Umgebung Augsburgs, die sicherlich nicht die gleichen ungünstigen geologischen Verhältnisse aufweist. Bei Ortswechsel gaben manche Besserung ihres Zustandes an, meist allerdings nur im Anfang des neuen Aufenthaltes, andere wieder nicht. In den Fällen, in denen Besserung eintrat, handelte es sich — nach dem Ausfall der Hautreaktionen zu urteilen — immer um gegenüber Haus- und Klimaallergenen überempfindliche Personen, bei denen die ursächliche Bedeutung von Allergenen, wie sie möglicherweise im Hausstaub ihrer Wohnung vorkommen können, zum mindesten nicht ausgeschlossen werden konnte. Jedenfalls sprechen auch unsere Augsburger Erfahrungen dafür, daß nicht die geologische Beschaffenheit des Bodens als solche, sondern höchstens mit ihr zusammenhängende oder von ihr abhängige Faktoren in der Ätiologie des allergischen Asthmas eine Rolle spielen.

Will man nicht psychische Momente zur Erklärung heranziehen, so sind in diesem Zusammenhang auch zwei von *Klewitz* mitgeteilte Fälle bemerkenswert. In beiden handelte es sich um gläubige Anhänger des Wünschelrutenverfahrens, die ihre Asthmaanfälle immer nur in einem Hause oder sogar nur in ganz bestimmten Zimmern eines Hauses bekamen, unter denen sie nach dem Ausschlag ihrer Wünschelrute eine Wasserader annahmen.

Wenn die Verhältnisse bezüglich der eigenartigen regionären Verbreitung des Asthmas auch noch nicht bis in alle Einzelheiten geklärt sind, so steht doch die eminente Bedeutung klimatischer und insbesondere geologischer und hierzu in Beziehungen stehender Faktoren außer Zweifel. Genauere von *Klewitz* in Aussicht gestellte Untersuchungen über Zahl und Art der Allergene in asthmareichen und asthmaarmen Gegenden werden vielleicht berufen sein, im Zusammenhang mit weiteren klimatischen und geologischen Studien das Asthmaproblem auch in dieser Hinsicht einer weiteren Klärung zuzuführen.

## Die Rolle der Psyche im Krankheitsbilde des allergischen Asthmas.

Wer je in einer ärztlichen Gesellschaft über Probleme der allergischen Krankheiten und des Asthmas gesprochen hat, wird niemals den Diskussionsredner vermißt haben, der die Bedeutung psychischer Faktoren in der Genese des Asthmas zum mindesten nicht vernachlässigt sehen will und auf sie besonders hinweist. In der Tat könnte es bei dem allgemeinen Interesse, dem in den letzten Jahren die Allergieforschung und die Auffassung des Asthmaproblems von dieser Seite aus begegnet ist, scheinen, als ob für die menschliche Psyche im Krankheitsbilde des Asthma bronchiale nun kein Raum mehr sei, oder sie doch eine höchst untergeordnete Rolle spiele. Das Gegenteil ist der Fall. Gerade die Begründer und die besten Kenner der allergischen Lehre, an ihrer Spitze wiederum *Storm van Leeuwen,* sind die letzten, die die Rolle der Psyche beim Asthma verkennen oder gar leugnen wollen.

*Storm van Leeuwen* geht sogar so weit, zu behaupten, daß er sich wundern würde, wenn bei einem derartigen qualvollen und langwierigen Leiden, wie es das Asthma doch in sehr vielen Fällen ist, psychische Einflüsse nicht hineinspielen würden. Der Autor hat sogar die Erfahrung gemacht, daß psychische Einflüsse das ganze Krankheitsbild derart überlagern und beherrschen können, daß sie jede antiallergische Therapie illusorisch zu machen geeignet sind. Deshalb ist aber das Asthma noch lange keine Neurose und *Storm van Leeuwen* setzt sich unseres Erachtens mit Recht dafür ein, daß die diagnostische Bezeichnung „Asthma nervosum" endlich aus der medizinischen Nomenklatur verschwinde. Wenn der Asthmatiker auch gleichzeitig ein Neurotiker ist — und er ist es durchaus nicht immer — so ist nach *Storm van Leeuwens* Ansicht, der wir uns anschließen, die Neurose in den weitaus meisten Fällen das Sekundäre und wird in dem Augenblick verschwinden oder wenigstens in den Hintergrund treten, in dem die organische Ursache des Asthmas als das Primäre behoben ist. Gelingt dies nicht, so wird sich allerdings die Neurose immer mehr fixieren, wird immer mehr das Krankheitsbild überlagern und schließlich in einem endlosen Circulus vitiosus die Dauer der asthmatischen Erscheinungen sichern und damit die wahre Grundlage des Leidens als Überempfindlichkeitskrankheit vollkommen verdecken.

Diese Anschauung gilt selbst mit der Einschränkung und unter dem Gesichtswinkel, daß das Asthma von manchen Autoren als „Vagusneurose" aufgefaßt wird, in dem Sinne, daß es sich um eine Labilität des vegetativen Nervensystems, insbesondere des Lungenvagus handle. So hat *Hofbauer*[69] die Theorie aufgestellt, daß das Asthma die Folge der angioneurotischen Reaktion (der reizbaren Schwäche der Vasomotoren) der tieferen Atemwege sei auf Reize, die normalerweise unterschwellig bleiben. Demgegenüber betont *Storm van Leeuwen,* daß sich, wenn diese Anschauung zu Recht bestünde, die primäre Reizbarkeit des vegetativen Systems beim Asthmatiker auch in der anfallsfreien Zeit nachweisen lassen müßte, was aber nach seinen Untersuchungen keineswegs der Fall ist. Vielmehr ließ sich in der anfallsfreien Periode der Allergiker keine allgemeine Überempfindlichkeit feststellen, die Überempfindlichkeit kam immer nur unter dem Einfluß der jeweiligen Allergene zu stande. Damit erscheint uns der Beweis

geliefert, daß die psychischen Zeichen des Asthmas, auch die Erscheinungen einer sog. Vagusneurose, lediglich sekundär bedingt sind, und daß als primäre Asthmaursache in jedem Falle die organische, d. h. die Überempfindlichkeitskrankheit gegenüber ganz bestimmten Allergenen anzusehen ist. Mag die Psyche auch in der Genese des asthmatischen Anfalls eine gelegentlich nicht zu verkennende Rolle spielen, in der Genese der Krankheit selbst kommt ihr keine entscheidende Bedeutung zu.

*Schwenkenbecher* sieht die Brücke des Verständnisses, die gewisse nervöse Störungen mit dem allergischen Symptomenkomplex verbindet, darin, daß beide Symptomengruppen, deren Hauptmerkmale eine abnorme Reizbarkeit und eine abnorme Schwäche (Widerstandsunfähigkeit, Zelldurchlässigkeit) sind, zueinander gehören, indem sie wahrscheinlich auf derselben konstitutionellen Grundlage entstehen. Auch *Berger*[70] kommt auf Grund seiner Untersuchungen über die Hautallergie zu dem Schluß, daß nicht die Neuropathie an sich das wesentlichste Moment in der Asthmadisposition ausmacht. *Berger* fand an seinem Innsbrucker Material bei Neuropathen, Neurotikern und Menschen mit labiler Gefäßfunktion keine entfernt so häufige und starke Hautallergie wie bei Asthmatikern. Auch nach unserer Erfahrung sind Asthmatiker sehr häufig in nervös-psychischer Hinsicht als durchaus normale Individuen anzusprechen.

Daß es einem geschickten Psychotherapeuten unter Umständen gelingen kann, durch Beseitigung der sekundären Symptome eine ganz wesentliche Besserung der subjektiven Beschwerden zu erreichen, vielleicht auch durch Verminderung der Zahl der Anfälle eine vorübergehende Heilung vorzutäuschen, steht nach dem Gesagten völlig außer Zweifel. Dieses Schicksal teilt das Asthma bronchiale mit sehr vielen anderen chronischen Erkrankungen, bei denen die organische Ursache als allzu offenkundig und leichter nachweisbar von keiner Seite angezweifelt wird. Aus dieser nirgends bestrittenen Tatsache der guten Wirkung psychotherapeutischer Maßnahmen beim Asthma jedoch die Bedeutung der Allergie bestreiten oder abschwächen zu wollen, wie *Moos*[71] oder *Römer* und *Kleemann*[72] dies tun, geht entschieden zu weit.

Wir befinden uns mit dieser Anschauung in Übereinstimmung mit *Schwenkenbecher,* der auf dem Standpunkt steht, daß eine ausschließlich psychische Genese des Asthmas nicht erwiesen sei, selbst wenn ein Anfall psychogen ausgelöst und mit psychotherapeutischen Maßnahmen beseitigt werden kann. Er unterscheidet hier wiederum scharf zwischen dem Asthmaanfall als klassischem Symptom und der Krankheit Asthma selbst. Nur der Anfall ist psychogen auslösbar, in einem Teil der Fälle bestehen die psychophysischen Zusammenhänge in der Steigerung der Anfallsbereitschaft durch trübe Stimmungslage, namentlich durch die Angst vor dem Anfall, die diesen dann mit Sicherheit auslöst. Hier zieht *Schwenkenbecher* den treffenden Vergleich mit der Morphinnarkose heran für die Beurteilung der psychischen Beeinflußbarkeit des Anfalls. Hier wie dort findet eine centrale Hemmung in der Auslösung des Anfallsmechanismus, vielleicht auch eine Abstumpfung der überempfindlichen Organe gegenüber sonst wirksamen Reizen statt.

*Hansen*[73] hält es auch nicht für angängig, aus der wechselnden Empfindlichkeit gegenüber Allergenen auf eine psychogene Entstehung der allergischen

Reaktionen zu schließen, denn häufig ist eine Änderung der Resorptionsbedingungen des Allergens ausfindig zu machen. Auch nach *Hansen*[74] kommt die Psychotherapie nur als symptomatische in Frage. Das Hauptziel, die organische Grundlage der Allergie unwirksam zu machen, ist durch Psychotherapie nicht zu erreichen, ihrer Indikation und Wirkungsmöglichkeit sind daher Grenzen gesetzt.

Diesen Gedankengängen widerspricht nicht die jedem Asthmatherapeuten geläufige Erfahrung, daß ein Allergiker seinen Anfall bekommt, auch wenn er nur glaubt, mit seinen ihm bekannten Allergenen in Berührung gekommen zu sein. *Storm van Leeuwen* zitiert in diesem Zusammenhang das klassische Beispiel der gegenüber Rosen überempfindlichen Kranken, die ihren Heufieberanfall prompt bekam, auch wenn man ihr nur Papierrosen ins Zimmer stellte. Es liegen hier eben ganz analoge Verhältnisse vor, wie sie beim Zustandekommen der unbedingten und bedingten Reflexe *Pawlows* wirksam sind; gegen die allergische Theorie des Asthmas können sie keinesfalls als Gegenbeweis dienen.

Mit demselben Rechte könnte man das organische Leiden des Ulcus ventriculi leugnen und von einer Magenneurose sprechen, nur weil der Magenvagus psychisch beeinflußbar ist.

Den besten Beweis schließlich gegen die primäre Bedeutung der Psyche als ätiologischen Faktor des Asthmas bilden die Erfahrungen *Storm van Leeuwens* mit seiner allergenfreien Kammer. Er faßt sie in folgende vier Thesen zusammen:

1. Die Anfälle verschwinden fast nie sofort nach Eintritt in die Klinik, aber genau so wie im Hochgebirge nach ein- bis zweimal 24 Stunden.

2. Die Besserung tritt auch bei ganz kleinen Kindern auf, auch wenn sie — gerade während der ersten Tage — sich gegen diesen Aufenthalt in der Klinik sträuben.

3. Es verschwinden nicht nur die Asthmaanfälle, sondern auch die anderen allergischen Erscheinungen, wie z. B. die Ekzeme, die Urticaria u. s. w.

4. Es wäre zu auffallend, daß in der Klinik immer eine Besserung, nie eine Verschlechterung vorkommt. Warum sollen psychische Einflüsse immer nur in einer Richtung wirken?

Wir haben dem nichts mehr hinzuzufügen.

## Schlußbemerkungen.

*Storm van Leeuwen* schätzt nach seinen reichen Erfahrungen auf diesem Gebiete die Zahl der Asthmafälle, die sich auf allergische Ursachen zurückführen lassen, auf etwa 90%. Bei diesen sind die wirksamen Allergene, wenn auch nicht immer bis in alle Einzelheiten, so doch wenigstens im Prinzip bekannt und nachweisbar. Es bleiben demnach immer noch etwa 10% aller Asthmafälle übrig, bei denen die Ursache zunächst nicht aufzufinden ist. Einen Teil dieser Fälle rechnet der Autor als höchstwahrscheinlich zu der früher erwähnten sog. „Aspiringruppe“ der Arzneiasthmatiker gehörig, bei denen es uns nicht gelingt, die Überempfindlichkeit in exakter Weise festzulegen, einen anderen Teil zu den Kranken, bei denen sich psychische Einflüsse so verankert haben, daß deren Beseitigung sich nicht bemerkbar macht, einen Teil schließlich zu dem sicherlich nicht zu bestreitenden sog. „Reflexasthma“ von anderen Organen her. Weiter-

hin ist an eine nicht immer einwandfrei zutage liegende bakterielle Sensibilisierung von Herden in Bronchien, Lungen oder anderen Organen aus zu denken.

So bleiben trotz aller Fortschritte der Asthmaforschung trotzdem noch eine ganze Anzahl von Fällen übrig, die sich in kein Schema einreihen lassen, und bei denen wir bekennen müssen, daß wir das Geheimnis ihrer Ätiologie noch nicht zu entschleiern vermögen. Zwei von *Klewitz* angeführte und bereits zitierte Fälle, bei denen die Kranken ihr Asthma auf unter dem Hause fließende und durch Wünschelrutengänger „aufgedeckte" Wasseradern zurückführten, oder solche, bei denen wir bekennen müssen, daß wir das Geheimnis ihrer Ätiologie noch nicht daß sie sich einstweilen noch einer wissenschaftlichen Diskussion entziehen. Mit ihnen betreten wir eine Terra incognita, die uns besonders bei Erkrankungen des vegetativen Nervensystems mit ihren jahreszeitlichen und astrologischen Schwankungen noch so manches Rätsel aufgibt. Dabei bedürfen die engen Beziehungen des vegetativen Nervensystems zum Asthma bronchiale nach allen bisherigen Erörterungen ja keiner besonderen Betonung mehr.

Wie weit sich die Allergielehre *v. Pirquets* vom Asthma aus noch auf anderen Gebieten der inneren Medizin auswirken und entfalten wird, bleibt der Zukunft vorbehalten.

**Literatur:** [1] *Storm van Leeuwen,* Allergische Krankheiten. 2. Aufl. Springer, Berlin **1928**. — [2] *Kaemmerer,* Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. Bergmann, München **1926**. — [3] *Kaemmerer,* Neuere Erkenntnisse und Forschungen über allergische Erkrankungen. Erg. d. inn. Med. **1927**, XXXII, 373. — [4] *Kaemmerer,* Die allergischen Krankheiten in Beziehung zu den oberen Luftwegen. Zt. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. **1928**, XX, 38. — [5] *Mayerhofer,* Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929. Erg. d. inn. Med. **1929**, XXXVI, 241. — [6] *Doerr,* Die Idiosynkrasien. Handb. d. inn. Med. v. Bergmann-Staehelin. IV/1. Springer, Berlin **1926**. — [7] *Schwenkenbecher,* Die allergischen Krankheiten. Zt. f. phys. Th. **1928**, XXXV, 276. — [8] *Storm van Leeuwen* u. *Kremer,* Übertragungs- und Hemmungssubstanzen im Blut von Allergikern. Zt. f. Imm. **1927**, L, 462. — [9] *Farmer Loeb,* Untersuchungen über die chemische Natur der Allergene. Biochem. Zt. **1928**, CCIII, 226. — [10] *Farmer Loeb,* Über die Natur der Allergene. Kl. Woch. **1928**, 7. Jahrg., 1078. — [11] *Farmer Loeb,* Über die chemische Natur der Allergene. Kl. Woch. **1929**, 8. Jahrg., 926. — [12] *Schwenkenbecher,* Diskussionsbemerkung. Verh. d. D. Ges. f. inn. Med. **1928**, S. 216. — [13] *Klewitz,* Das Bronchialasthma. Steinkopff, Dresden und Leipzig **1928**; Asthma. Verh. d. D. Ges. f. inn. Med. **1926**, S. 84. — [14] *Kylin,* Klinische Studien bei Asthma bronchiale. Kl. Woch. **1927**, 6. Jahrg, 1742. — [15] *Eskuchen,* Die Pathogenese des Asthma bronchiale. Kl. Woch. **1926**, 5. Jahrg., 686. — [16] *Balyeat,* Der hereditäre Faktor bei allergischen Krankheiten. Ref. Kongr. Zbl. f. inn. Med. **1929**, LIII, 604. — [17] *Zickgraf,* Über Mutationen allergischer Krankheitszustände. Zbl. f. inn. Med. **1927**, XLVIII, 924. — [18] *Simmel,* Über die allergische Konstitution. Zbl. f. inn. Med. **1928**, XLIX, 118. — [19] *Spiegler,* Asthma bronchiale und Schwangerschaft. Mon. f. Geb. u. Gyn. **1928**, LXXIX, 193. — [20] *Wiechmann,* Asthma bronchiale und Schwangerschaft. Mon. f. Geb. u. Gyn. **1928**, LXXX, 410. — [21] *Balyeat,* Die Wichtigkeit der Iriswurzel als ätiologischer Faktor bei Heufieber und Asthma. Ref. Kongr. Zbl. f. inn. Med. **1928**, L, 392. — [22] *Curschmann,* Klinisches und Experimentelles über das anaphylaktische Bronchialasthma der Fellfärber. M. med. Woch. **1921**, 68. Jahrg., 195. — [23] *Bock,* Gibt es eine Ursolanaphylaxie? M. med. Woch. **1929**, 76. Jahrg., 915. — [24] *Genkin* u. *Owtschinski,* Zur Frage der Pathogenese des sog. Ursol-Bronchialasthmas. M. med. Woch. **1929**, 76. Jahrg., 916. — [25] *Storm van Leeuwen,* Pathognomonische Bedeutung der Überempfindlichkeit gegen Aspirin bei Asthmatikern. M. med. Woch. **1928**, 75. Jahrg., 1588. — [26] *Figley* u. *Elrod,* Endemisches Asthma verursacht durch Staub von Ricinusbohnen. Ref. Kongr. Zbl. f. inn. Med. **1928**, XLIX, 712 — [27] *Dekker,* Aphorismen zur Asthmafrage. M. med. Woch. **1928**, 75. Jahrg., 1123. — [28] *Gutmann,* Die Pollenallergie. Gmelin, München **1929**. — [29] *de Besche,* Gefahrdrohende Dyspnöe mit Kollaps

nach Seruminjektion. Berl. kl. Woch. **1909**, 46. Jahrg., 1607. — [30] *Besche*, Konstitutionelle Überempfindlichkeit und Asthma bronchiale. Berl. kl. Woch. **1918**, 55. Jahrg., 902. — [31] *Reh*, Asthma infolge von Katzenausdünstungen. Ref. Kongr. Zbl. f. inn. Med. **1928**, XLIX, 549. — [32] *Dekker*, l. c. — [33] *Berger*, Die Hautidiosynkrasie bei Asthmatikern und Nichtasthmatikern. Verh. d. D. Ges. f. inn. Med. **1928**, Schlußwort, S. 220. — [34] *Gudzent*, Über Tophusbildung und den akuten Gichtanfall. Kl. Woch. **1926**, 5. Jahrg., 1069. — [35] *Thannhauser* u. *Weinschenk*, Die Bewertung der Harnsäurekonzentration im Blut zur Diagnose der Gicht. D. A. f. kl. Med. **1922**, CXXXIX, 100. — [36] *Kaemmerer*, Zur Frage der Asthmaätiologie u. s. w. Verh. d. D. Ges. f. inn. Med. **1928**, S. 190 u. 218. — [37] *Banszky* u. *Kremer*, Allergische Reaktion bei Milbenüberempfindlichkeit. Zt. f. Imm. **1928**, LV, 102. — [38] *Dekker*, Asthma und Milben. M. med. Woch. **1928**, 75. Jahrg., 515. — [39] *Storm van Leeuwen* u. *Kremer*, Schimmelpilzallergie als Krankheitsursache. Kl. Woch. **1927**, 6. Jahrg., 408. — [40] *Hansen*, Über Schimmelpilzasthma. Verh. d. D. Ges. f. inn. Med. **1928**, S. 204. — [41] *Grimm*, Welche Klimafaktoren sind für den Asthmatiker von Wichtigkeit? Schoetz, Berlin **1928** (Veröffentl. a. d. Gebiet d. Medizinalverwaltung, XXVI, H. 5). — [42] *Hansen*, Bemerkungen zur Frage der Asthmaätiologie u. s. w. Med. Kl. **1929**, I, 97. — [43] *Otfried Mueller*, Über Asthma. Med. Kl. **1929**, II, 1531. — [44] *Storm van Leeuwen*, Pathognomonische Bedeutung der Überempfindlichkeit gegen Aspirin bei Asthmatikern. M. med. Woch. **1928**, 75. Jahrg., 1588. — [45] *Bagoee*, Untersuchungen über cutane Verwandtschaftsreaktionen und cutane Multisensibilität bei Asthmatikern. Kl. Woch. **1927**, 6. Jahrg., 2466. — [46] *Hansen*, Bemerkungen zur Frage der Asthmaätiologie und der Allergien überhaupt. Med. Kl. **1929**, I, 97. — [47] *Bagoee*, Untersuchungen über Cutanreaktionen bei Asthma. Kl. Woch. **1928**, 7. Jahrg., 307. — [48] *Anthony*, Hautreaktionen bei Asthmatikern. Kl. Woch. **1927**, 6. Jahrg., 2141. — [49] *Hansen*, Über Schimmelpilzasthma. Verh. d. D. Ges. f. inn. Med. **1928**, S. 204. — [50] *Storm van Leeuwen* u. *Kremer*, Schimmelpilzallergie als Krankheitsursache. Kl. Woch. **1927**, 6. Jahrg., 408. — [51] *Feinberg*, Die unspecifische Diagnose allergischer Krankheiten. Ref. Kongr. Zbl. f. inn. Med. **1928**, LI, 785. — [52] *Keller*, Beitrag zu den Beziehungen von Asthma und Ekzem. A. f. Derm. u. Syph. **1924**, CXLVIII, 82. — [53] *Kaemmerer* u. *Apaza-Fuentes*, Klinische Beobachtungen über allergische Erkrankungen. M. med. Woch. **1927**, 74. Jahrg., 1651. — [54] *Klewitz* u. *Wigand*, Die Hautimpfungen beim Asthma bronchialis. Kl. Woch. **1927**, 6. Jahrg., 784. — [55] *Storm van Leeuwen*, Über die Bedeutung allergenfreier Kammern für Diagnose und Therapie allergischer Krankheiten. D. med. Woch. **1928**, 54. Jahrg., S. 965. — [56] *Koenig*, Asthma und die Stormschen Kammern. M. med. Woch. **1927**, 74. Jahrg., 960. — [57] *Mueller-Deham* u. *Lasch*, Greisenasthma und Allergie. D. A. f. kl. Med. **1929**, CLXV, 354. — [58] *Staehelin*, Handb. d. inn. Med. **1914**, II, 372. — [59] *Dehner*, Beitrag zur Pathologie des Asthma bronchiale. Kl. Woch. **1927**, 6. Jahrg., 1412. — [60] *Kaemmerer* u. *Haarmann*, Zur Frage allergenfreier Kammern. M. med. Woch. **1928**, 75. Jahrg., 393 und 570. — [61] *Kuester*, Die allergenfreie Kammer u. s. w. Zt. f. phys. Th. **1928**, XXXV, 301. — [62] *Voss* u. *Kriebel*, Künstliches Hochgebirgszimmer. Zt. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. **1928**, XX, 270 und 291. — [63] *Fraenkel* u. *Levy*, Verhütung und Behandlung allergischer Krankheiten durch Filtervorrichtungen. M. med. Woch. **1928**, 75. Jahrg., 696; Erfahrungen mit Filterapparaturen bei allergischen Erkrankungen. Kl. Woch. **1928**, 7. Jahrg., 2292. — [64] *Wolff-Eisner*. Zur Behandlung des Asthmas mit allergenfreier Luft u. s. w. Th. d. G. **1929**, LXX, 108. — [65] *Storm van Leeuwen* u. *Storm C. J.*, Über den Begriff des funktionellen Emphysems und seinen Wert für Diagnose und Prognose beim Asthmatiker. M. med. Woch. **1929**, 76. Jahrg., 401 und 457. — [66] *Turban* u. *Spengler*, Resultate der Asthmabehandlung im Hochgebirge. Jahrb. d. Schweiz. Balneol. Ges. **1906**. — [67] *Tiefensee*, Die regionäre Verteilung des Asthma bronchiale in Ostpreußen D. A. f. kl. Med. **1927**, CLV, 276. — [68] *Storm van Leeuwen* u. *Brutel de la Rivière*, Hausstaub als Asthmaursache. M. med. Woch. **1929**, 76. Jahrg., 990. — [69] *Hofbauer*, Asthma. Springer, Wien **1928**. — [70] *Berger*, Die Hautidiosynkrasie bei Asthmatikern und Nichtasthmatikern. Verh. d. D. Ges. f. inn. Med. **1928**, S. 194 und 219. — [71] *Moos*, Zur Behandlung des Asthma bronchiale. M. med. Woch. **1928**, 75. Jahrg., 1841. — [72] *Römer* u. *Kleemann*, Das Asthma und seine Behandlung. D. A. f. kl. Med. **1927**, CLV, 307. — [73] *Hansen*, l. c. Med. Kl. **1929**, I, 97. — [74] *Hansen*, Indikation und Grenze der Psychotherapie beim Bronchialasthma. D. med. Woch. **1927**, 53. Jahrg., 1462.

# Lepra.

Von Prof. Dr. **G. Olpp,** Tübingen.

Mit 12 Abbildungen im Text.

Daß eine Krankheit, die seit Jahrtausenden als unheilbar galt und wegen ihrer abstoßenden, verstümmelnden und übelriechenden Begleiterscheinungen von der Menschheit aller Zeiten und Nationen mit dem Ausstoßen aus der Gesellschaft gebrandmarkt wurde, in unserem jetzigen Zeitalter der Heilung zugeführt werden kann, so daß die von ihr Befallenen wieder ein menschenwürdiges Aussehen bekommen, das klingt fast wie ein Märchen und entspricht doch der Wahrheit. Wer einen Blick auf die wenigen Abbildungen der durch die Lepra scheußlich entstellten Kranken aus Japan, Indien und Costa Rica wirft, die diesen Zeilen beigegeben sind, und damit die nach erfolgreicher Behandlung aufgenommenen Bilder vergleicht, der muß sich von der Wirklichkeit des Heilerfolges überzeugen. Und doch bricht sich die Anerkennung dieser Tatsache bei Ärzten und Laien nur langsam Bahn, weil die jahrtausendealte Anschauung von der Unheilbarkeit des Aussatzes bisher zu tief in unserem Bewußtsein verankert gewesen ist.

## Einleitende Bemerkungen.

Der in der letzten Generation erreichte gewaltige Fortschritt in der Lepraforschung, die immerhin noch viele Probleme bietet, wird gekennzeichnet durch die Verhandlungen der drei internationalen Leprakonferenzen.

Der Berliner Kongreß[1] vom Jahre 1897 hat die bisher bestehende Ansicht, daß die Lepra eine hereditär erworbene Krankheit sei, widerlegt. *Ehlers* berichtete 1904 über einen besonders eklatanten Fall von Kontaktinfektion, der wie ein Experiment wirkt: Ein Arzt infizierte sich bei der Entbindung einer Negerin, die er später als aussätzig erkannte. Die Wunde an seinem Finger heilte langsam, dann traten lancinierende Schmerzen im gleichen Finger und endlich typische anästhetische Lepra auf. *Jadassohn* brachte die persönliche Mitteilung eines Arztes an die Öffentlichkeit, der viele Lepröse seziert hatte und dann selbst an Nervenlepra erkrankte. *Hamilton* teilte mit, daß bei einem Krankenwärter in der Narbe einer Schnittwunde an der Hand nach 13 Jahren die ersten Erscheinungen von Lepra auftraten. *Larry* beschreibt den Beginn der Lepra am Amputationsstumpf bei einem Offizier, der neben einem Leprösen lag. 1914 war unsere Südseeinsel Nauru noch frei von Lepra. 1912 kam eine Frau aus Spanien nach Nauru, bei der Lepra festgestellt worden war, und die trotz ärztlichen Abratens von der Landesbehörde zugelassen wurde. Zehn Jahre später, also 1922, fand die australische Mandatsverwaltung unter 1200 Einwohnern

der Insel 126 Lepröse, und es konnte nachgewiesen werden, daß die Ansteckung ihren Ausgang in der Familie genommen hatte, bei der die Lepröse im Jahre 1912 aufgenommen worden war. So könnte man Fall auf Fall für die Kontagiosität der Seuche anführen. Daß sie aber nicht so ansteckend ist, wie unser deutsches Publikum heute immer noch meint, mögen folgende 2 Beispiele beleuchten. Während der bekannte Pater *Damien,* der unter sehr schlechten hygienischen Verhältnissen in der Aussätzigenkolonie auf Hawaii lebte, am Aussatz erkrankte, blieb sein Nachfolger, Bruder *Josef Dutton,* der nun schon über 40 Jahre unter den Aussätzigen wirkt und die nötigen hygienischen Maßregeln durchführt, vollständig gesund. Von unseren deutschen Diakonissinnen, die seit 1867 im Aussätzigenasyl bei Jerusalem unter gleichem Dach mit den Leprakranken leben und die Regeln der Prophylaxe beobachten, hat sich noch keine infiziert, ebensowenig die Ärzte, Schwestern und Diakonen der anderen 8 Aussätzigenasyle der deutschen evangelischen Missionsgesellschaften.

Die Erkenntnis von der Kontagiosität der Lepra führte in Deutschland im Jahr 1904 zu dem strengen Absonderungsgesetz mit Zwangsisolierung, dem erst 1913 eine mildere Fassung gegeben wurde[2]. In diesem Erlaß heißt es unter anderm: „Aussätzigen, bei denen in zuverlässiger Weise nachgewiesen ist, daß ihre Ausscheidungen Lepraerreger nicht enthalten, können nach dem Gutachten des beamteten Arztes Erleichterungen für den Aufenthalt außerhalb ihrer Wohnungen gewährt werden. Der Besuch von Wirtschaften, Theatern und dergleichen sowie die Benützung der dem öffentlichen Verkehr dienenden Beförderungsmittel sollen ihnen nur dann verboten werden, wenn besondere Gründe dies erforderlich erscheinen lassen."

Auch nach den neuesten Forschungsergebnissen ist die Lepra keine erbliche, sondern eine kontagiöse Krankheit, deren Ausbreitung, soweit wir wissen, an den Menschen gebunden ist. Eine placentare bzw. germinative Art der Infektion kann vorkommen. In Culion auf den Philippinen, dem größten Lepraasyl der Welt, wurden von 104 Placenten lepröser Frauen in 57 Fällen säurefeste Bacillen gefunden, d. h. in 53%. Auch in der Nabelschnur wurden in 24% dieser Fälle Leprabacillen entdeckt. In einem einzigen Falle fanden sich säurefeste Bacillen in der Nabelschnur, dagegen nicht in der Placenta. In der weit überwiegenden Zahl werden die Kinder lepröser Mütter gesund geboren und bleiben auch gesund, wenn sie rechtzeitig, d. h. spätestens im 3. Monat, von der Mutter getrennt werden. *Leonhard Rogers*[3] stellte 1925 die Behauptung auf und bestätigte sie 1929, daß 80% der Leprösen die Krankheit erworben haben durch dauerndes Zusammenleben in demselben Hause mit einem infektiösen Aussätzigen.

Die 2. Internationale Leprakonferenz[4], die 1909 in Bergen tagte, lenkte zum erstenmal unsere Blicke auf wirkliche Heilerfolge bei der Krankheit. Diese wurden in weitgehendem Maße bestätigt von der 3. Internationalen Leprakonferenz[5], die 1923 in Straßburg stattfand.

Die Verhandlungsberichte der beiden ersten internationalen Leprakongresse sind in Leipzig in der Sprache der Autoren gedruckt, während die Vorträge und Diskussionen des 3. Kongresses in französischer Sprache veröffentlicht sind, eine Konsequenz des Weltkrieges. Der Herausgeber dieses letzten Kongreßberichtes

behauptet, daß der Entschluß, alle Vorträge ins Französische zu übersetzen, nicht einem Gefühl nationaler Eitelkeit entsprungen sei. Der Krieg hat auch die von 1900—1915 in Leipzig gedruckte und erscheinende Zeitschrift: „Lepra, Bibliotheka Internationalis" eingehen lassen. Die Gesundheitskommission des Völkerbundes lehnte ihre Wiederausgabe ab. Die Führung der modernen Lepraforschung ist damit deutschen Händen entrissen und auf die Angelsachsen übergegangen. China[6], Indien[7], England[8, 9] und Amerika[10] haben nun ihre eigenen Leprazeitschriften. Ein deutsches periodisch erscheinendes Spezialorgan fehlt jetzt. Wissenschaftlich orientieren über alle Neuerscheinungen auf unserem Gebiet zur Zeit am besten die Referate des „Tropical Diseases Bulletin", die als Sonderabdrucke[11] 3mal jährlich in London erscheinen. England hat auch damit die Führung übernommen, daß es im Jahre 1925 die „British Empire Leprosy Relief Association" (Belra) in London gründete und das nötige Kapital sammelte, um die Seuche in dem Weltreich mit seinen vielen tropischen Dominien erfolgreich zu bekämpfen. Seit 1929 hat die Belra einen Leprologen von Ruf als Berufsarbeiter an ihre Spitze gestellt, den früheren Missionsarzt Dr. *Robert G. Cochrane,* der aus seiner eigenen indischen Erfahrung und zahlreichen Forschungsreisen im Fernen Osten die Probleme genau kennt und unter anderm drei statistische Broschüren über die „Lepra in Indien"[12], die „Lepra in Europa, dem mittleren und nahen Osten und Afrika"[13] und die „Lepra im Fernen Osten"[14] veröffentlicht hat. Ein 4. Werk über die Lepra in Nord- und Südamerika soll noch folgen. Der Zusammenschluß aller wissenschaftlich gesammelten Erfahrungen erscheint aber hochnotwendig und wird vielleicht in Genf einmal in Erscheinung treten. Denn im Frühjahr 1928 hat das Hygienekomitee des Völkerbundes auf Grund des Berichts, den sein Präsident über eine Informationsreise nach Latein-Amerika und in den Fernen Osten erstattet hatte und auf Grund eines Berichts von Professor *Carlos Chagas* vom April 1926 und endlich auf Antrag seiner Mitglieder von Japan und Indien beschlossen, sofort die Leprafrage ihrer Wichtigkeit entsprechend in ihr Arbeitsprogramm aufzunehmen und folgende Herren zu beauftragen, den Plan für eine internationale Erforschung der Lepra zu entwerfen: Professor *Carlos Chagas,* Surgeon-General *Cumming,* Colonial *Graham* und Professor *Nagayo.* Dieser Beschluß wurde in der 50. Sitzung des Völkerbundrates in Genf angenommen. Über die Tätigkeit der neuen Kommission ist meines Wissens noch nichts bekanntgeworden.

In der deutschen wissenschaftlichen Literatur sind wir innerhalb der letzten 6 Jahre durch verschiedene sehr wertvolle Arbeiten über die Fortschritte in der Lepraforschung orientiert worden. So hat der ehrwürdige Senior der deutschen Leprologen, *Georg Sticker*[15] in Würzburg, zum drittenmal die „Lepra" behandelt in dem großen *Mense*schen Handbuch der Tropenkrankheiten. Er, unser belesenster deutscher Spezialist auf diesem Gebiete, klagt aber bei der Zusammenstellung der Literatur wehmütig darüber, daß „Vollständigkeit ohnedies nicht zu erreichen sei". In seiner 1924 erschienenen Veröffentlichung spricht er sich auch noch sehr skeptisch gegenüber den therapeutischen Errungenschaften der neuen Zeit aus. Der Straßburger Kongreßbericht war damals noch nicht erschienen. Hoffnungsvoller lautet das Urteil von *J. Jadassohn*[16] in Breslau in

seiner 268 Seiten starken, sehr eingehenden Abhandlung aus dem Jahre 1928, wenn er schreibt: „In den letzten Jahren ist in immer größerem Umfang von Lepraheilungen gesprochen worden ... Auch aus einer jüngst stattgehabten Diskussion der Royal Society of Medicine ergibt sich, daß in frischen Fällen in einem sehr hohen Prozentsatz der Fälle Heilung möglich ist.“ Diese beiden Autoren brachten die wichtigsten ausführlichen Veröffentlichungen in deutscher Sprache.

## Statistik.

Wenn wir uns einen Überblick über den jetzigen Stand der Leprakranken auf der Welt verschaffen wollen, so stoßen wir immer noch auf sehr große Schwierigkeiten. Denn gerade bei den wichtigsten in Betracht kommenden Völkern lassen uns die offiziellen Regierungsstatistiken völlig im Stich, oder sie sind überhaupt nicht vorhanden. Aus zivilisierten Staaten haben wir sehr genaue statistische Angaben, zum Teil geht in diesen Ländern die Zahl der Aussätzigen rapide zurück. Wenn wir nach ziemlich genauer Aufstellung für Europa rund 6000 Lepröse berechnen, so spielen diese gegenüber der Gesamtzahl der ganzen Welt kaum eine Rolle, da nach den Mitteilungen der verschiedenen Leprologen z. B. die für Indien angegebenen Ziffern zwischen 600.000 oder 1,000.000 Aussätzige schwanken. Immerhin ist es lehrreich, unsere jetzigen Kenntnisse von der Verbreitung des Aussatzes auf der Erde einmal vor Augen zu führen.

Fangen wir mit Deutschland an, so können wir sagen, daß die Lepra erloschen ist. Seitdem wir im Jahre 1920 das gut geleitete Lepraasyl in Memel mit seinen 32 Insassen abtreten mußten, ist die Zahl der in Deutschland noch vorhandenen Aussätzigen bis zum 1. Januar 1930 von 11 auf 10 zurückgegangen. Kein einziger von ihnen hat sich die Krankheit in Deutschland geholt. Die Hälfte sind Ausländer, die anderen 5 deutsche Rückwanderer. Die Ansteckung erfolgte in allen Fällen im Auslande, u. zw. meistens in Südamerika. Nebenstehende Tabelle gibt einen schönen Überblick über den Rückgang der Lepra im Deutschen Reiche während der ersten 30 Jahre des XX. Jahrhunderts.

Ganz anders als in Deutschland steht es mit der Leprafrage in den übrigen Ländern Europas. Frankreich hat noch kein Lepragesetz und gibt auch keine öffentliche Statistik über die im Lande befindlichen Leprösen heraus. Im Jahre 1925 bereiste der Amerikaner *Justin E. Abbott*[17] die europäischen Staaten, um sich über den Stand der Lepra in Europa zu orientieren. Er schätzt die Zahl der Leprösen in Paris auf 300 und besuchte dort das Hospital Saint Louis, wo er in kleinen, hellen und reinlichen Zellen 6 Leprakranke fand, u. zw. je 2 in einem Raum. Die übrigen Aussätzigen in Paris gehen frei in den Straßen umher. Manche von ihnen stehen in Privatbehandlung. Alte Lepraherde in Frankreich sind die Seealpen, wo es 1915 noch 59 Aussätzige gab; Marseille, wo *Vique* während und nach dem Kriege 300 Fälle beobachtete, und Bordeaux mit 30 Leprösen. Auch in Menton wurden während des Krieges zahlreiche Aussätzige, meistens eingeborene Soldaten, im Hospital aufgenommen. Nach *Abbott* sollen in ganz Frankreich 500—1500 Lepröse sein. Im Jahre 1926 hat der bekannte Südseemissionar *Ph. Delord*[18] das im Jahre 1203 gegründete wunderschön gelegene Karthäuserkloster Valbonne bei Avignon, dessen Schwelle

Zahl der Leprakranken im Deutschen Reich in den Jahren 1900–1930.

| Jahr | Zahl der Kranken am Anfang des Jahres | Zugang im Laufe des Jahres | Abgang im Laufe des Jahres (davon durch Tod) | Bestand am Ende des Jahres |
|---|---|---|---|---|
| 1900 | 33 | 7 | 8 (4) | 32 |
| 1901 | 32 | 12 | 7 (1) | 37 |
| 1902 | 37 | 4 | 9 (6) | 32 |
| 1903 | 32 | 1 | 8 (5) | 25 |
| 1904 | 25 | 6 | 8 (5) | 23 |
| 1905 | 23 | 12 | 9 (4) | 26 |
| 1906 | 26 | 7 | 4 (–) | 29 |
| 1907 | 29 | 13 | 16 (3) | 26 |
| 1908 | 26 | 11 | 12 (1) | 25 |
| 1909 | 25 | 8 | 10 (4) | 23 |
| 1910 | 23 | 9 | 6 (1) | 26 |
| 1911 | 26 | 16 | 10 (2) | 32 |
| 1912 | 32 | 12 | 14 (1) | 30 |
| 1913 | 30 | 11 | 10 (–) | 31 |
| 1914 | 31 | 8 | 6 (1) | 33 |
| 1915 | 33 | 3 | 5 (2) | 31 |
| 1916 | 31 | 3 | 1 (1) | 33 |
| 1917 | 33 | 4 | 2 (1) | 35 |
| 1918 | 35 | 3 | 1 (1) | 37 |
| 1919 | 37 | 5 | 5 (2) | 37 |
| 1920 | 37 | 6 | ! 32 (2)* | 11 |
| 1921 | 11 | 3 | 4 (2) | 10 |
| 1922 | 10 | 8 | 4 (3) | 14 |
| 1923 | 14 | 9 | 10 (1) | 13 |
| 1924 | 13 | 7 | 6 (1) | 14 |
| 1925 | 14 | 4 | 8 (3) | 10 |
| 1926 | 10 | 4 | 4 (–) | 10 |
| 1927 | 10 | 2 | 2 (1) | 10 |
| 1928 | 10 | 3 | 4 (–) | 9 |
| 1929 | 9 | 1 | – | 10 |
| 1930 | 10 | | | |

* Der hohe Abgang im Jahre 1920 ist zum größten Teile durch die Abtretung des Lepraheimes bei Memel bedingt.

in 700 Jahren keines Weibes Fuß betreten hat, zu einem Aussätzigenasyl umgebaut, das mit seinen weiten Ackerflächen gute Gelegenheit für die Beschäftigungstherapie bietet.

Die Zahl der Aussätzigen in Spanien beläuft sich nach *A. Vallejo Nágera*[19] auf etwa 1500, die sich nach den offiziellen Mitteilungen auf 4 Hauptherde verteilen. Aber die Lepra in Spanien nimmt auch in anderen Gegenden zu. Die Zahl der Aussätzigen, die, ohne daß ihnen jemand Schwierigkeiten macht, frei in der Gesellschaft leben, ist groß. Die Kolonie Fontilles, die der Initiative eines Mönchs entsprungen ist, beherbergt 270 Kranke. Wegen ihrer Lage, ihrer vorzüglichen Verwaltung und ihres wissenschaftlichen Betriebs kann sie als Musteranstalt angesehen werden. Sie beherbergt auch die Landesanstalt für Leprologie (Escola Nacional de Leprologia).

In Norwegen geht dank der vorzüglichen Regierungsmaßnahmen der Aussatz immer weiter zurück. Nach *H. P. Lie*[20] in Bergen befanden sich

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| im | Jahre | 1856 | in | Norwegen | 2858 | Lepröse |
| „ | „ | 1860 | „ | „ | 2770 | „ |
| „ | „ | 1870 | „ | „ | 2500 | „ |
| „ | „ | 1880 | „ | „ | 1800 | „ |
| „ | „ | 1890 | „ | „ | 1100 | „ |
| „ | „ | 1900 | „ | „ | 580 | „ |
| „ | „ | 1910 | „ | „ | 326 | „ |
| „ | „ | 1920 | „ | „ | 160 | „ |
| „ | „ | 1928 | „ | „ | 130 | „ |
| „ | „ | 1929 | „ | „ | 90 | „ |

Bei den übrigen europäischen Staaten ist nach *Abbott* nur hervorzuheben, daß im Jahre 1925 kein Aussätziger in Belgien, Bulgarien, Dänemark, Österreich, Polen und Ungarn registriert war.

Die auf 6000 geschätzte Gesamtzahl der Leprösen Europas verteilt sich nach den Angaben verschiedener Autoren und verschiedener Jahre in folgender Weise:

Zahl der Aussätzigen in Europa.

| Land | Autor | Jahr | Zahl der bekannten Leprösen |
|---|---|---|---|
| Norwegen | *Lie* | 1929 | 90 |
| Schweden | *Reenstierna* | 1923 | 37 |
| Finnland | *Cochrane* | 1928 | 75 |
| Estland | *Cochrane* | 1928 | 226 |
| Livland | *Cochrane* | 1928 | 21 |
| Littauen | *J. Schirous* | 1924 | 214 |
| England | *Rogers* u. *Abbott* | 1929 | 100 |
| Island | *Abbott* | 1920 | 67 |
| Deutschland | Reichsges.-Amt | 1930 | 10 |
| Schweiz | *Abbott* | 1929 | 25 |
| Rumänien | *Babes* | 1908 | 338 |
| Jugoslawien | *Abbott* | 1926 | 84 |
| Bosnien u. Herzegowina | *Ehlers* u. *Verdier* | 1904 | 317 |
| Europ. Türkei | *Cochrane* | 1928 | 600 |
| Spanien | *Nágera* | 1929 | 1500 |
| Italien | Münch. Med. Woch. | 1929 | 400 |
| Frankreich | *Abbott* | 1926 | 700 |
| Portugal | *Abbott* | 1926 | 200 |
| Griechenland | *Cochrane* | 1928 | 250 |
| Malta | *Abbott* | 1929 | 249 |
| Holland | *Abbott* | 1925 | 13 |
| Belgien | *Abbott* | 1925 | – |
| Bulgarien | *Béron* | 1923 | – |
| Dänemark | *M. Ehlers* | 1924 | – |
| Polen | *Abbott* | 1925 | – |
| Österreich | *Abbott* | 1925 | – |
| Ungarn | *Abbott* | 1925 | – |
| | | 1930 | 484* |
| | | | 6000 |

* In obigen Zahlen nicht enthalten, geschätzt.

Rußland und der Nahe Orient mit Cypern und Kreta haben schätzungsweise 151.000 Lepröse. In Palästina gibt es nach *Canaan* (1927) nur 80—100, nach *Cochrane* (1928) sogar nur 47 Leprakranke. Die Zeit wird nicht mehr fern sein, in der die Lepra aus dem Lande des biblischen Aussatzes verschwunden sein wird.

Aussätzige in Rußland und im Nahen Orient.

| Land | Autor | Jahr | Zahl der bekannten Leprösen |
|---|---|---|---|
| Rußland | *Farmer* | 1926 | 150.000 |
| Palästina | *Cochrane* | 1928 | 47 |
| Arabien | *Cochrane* | 1928 | 7 |
| Irak | *Cochrane* | 1928 | 500 |
| Persien | *Cochrane* | 1928 | 105 |
| Cypern | *Abbott* | 1926 | 250 |
| Kreta | *Abbott* | 1926 | 400 |
| | | | 151.309 |

Auf dem afrikanischen Kontinent ist namentlich der Belgische Kongo, der von allen Ländern Afrikas auch von der Schlafkrankheit am meisten heimgesucht wird, schwer verseucht mit Lepra. Wie dringend nötig wäre hier ärztliche Hilfe! Belgien hat aber für dies Kolonialgebiet nur 130 Regierungsärzte, 76 Ärzte von Handelsgesellschaften, 25 Missionsärzte und 2 Ärzte vom Roten Kreuz, d. h. 233 Ärzte für ein Gebiet, das fünfmal so groß ist als Deutschland! Dabei behauptete auf der Afrikakonferenz in Le Zoute Dr. *Broden* vom Brüsseler Tropeninstitut, daß die gegenwärtige ärztliche Organisation im Belgischen Kongo als eine der besten in Afrika betrachtet werden könne. Armes Afrika! Die genaueren Zahlen gehen aus umstehender Tabelle hervor.

Nordamerika scheint von der Seuche ziemlich verschont zu sein, desto mehr Lepröse finden sich in Argentinien, Nikaragua, Brasilien und den anliegenden Staaten in Südamerika. In beiden Kontinenten der Neuen Welt werden aber nur rund 66.000 Lepröse gezählt, wie aus folgender Statistik hervorgeht:

Nord- und Süd-Amerika.

| Land | Autor | Jahr | Zahl der bekannten Leprösen |
|---|---|---|---|
| V. St. Nord-Amerika | *Farmer* | 1926 | 500 |
| Kanada | *Sticker* | 1924 | 37 |
| Argentinien | Missionsbericht | 1920 | 1.000 |
| Nikaragua | *Sticker* | 1924 | 2.000 |
| Paraguay | *Sticker* | 1924 | 150 |
| Uruguay | Missionsbericht | 1920 | 108 |
| Cuba | *Sticker* | 1924 | 2.000 |
| Latein-Amerika | *H. Farmer* | 1926 | 60.000 |
| | | | 65.795 |

Aussätzige in Afrika.

| Land | Autor | Jahr | Zahl der bekannten Leprösen |
|---|---|---|---|
| Ägypten | *Dalgamoni* | 1928 | 6.513 |
| Tripolis | *Mei* | 1907 | 86 |
| Tunis | *Nicolle* | 1907 | 100 |
| Britisch-Somaliland | *Cochrane* | 1928 | 13 |
| Uganda | *Cochrane* | 1928 | 20.000 |
| Kenya | *Cochrane* | 1928 | 4.000 |
| Tanganyika Territory | *Cochrane* | 1928 | 11.480 |
| Sansibar | *Cochrane* | 1928 | 1.000 |
| Nyassaland | *Cochrane* | 1928 | 5.500 |
| Rhodesien | *Cochrane* | 1928 | 10.000 |
| Portugiesisch-Ostafrika | *Cochrane* | 1928 | 7.000 |
| Swasiland | *Cochrane* | 1928 | 200 |
| Bassutoland | *Cochrane* | 1928 | 2.000 |
| Union Südafrika | *Cochrane* | 1928 | 5.170 |
| Madagaskar | *Cochrane* | 1928 | 6.000 |
| Mauritius | *Cochrane* | 1928 | 450 |
| Angola | *Cochrane* | 1928 | 25.000 |
| Belgisch-Kongo | *Cochrane* | 1928 | 180.000 |
| Französ.-Äquatorialafrika | *Cochrane* | 1928 | 15.000 |
| Französisch-Kamerun | *Cochrane* | 1928 | 2.500 |
| Nigerien | *Cochrane* | 1928 | 90.000 |
| Goldküste | *Cochrane* | 1928 | 5.000 |
| Togoland | *Kirchner* | 1907 | 1.000 |
| Obersenegal | *Vallet* | 1913 | 4.000 |
| Französisch-Guinea | *Joyeux* | 1912 | 8.687 |
| Senegal | *Vallet* | 1922 | 2.000 |
| Mauretanien | *Vallet* | 1922 | sehr wenige |
| | | | 412.699 |

Den Löwenanteil an Leprakranken in der Welt weist Fern-Asien auf. In China schätzt *Ernst G. Nauck*[21] die Zahl der Leprösen auf 500.000, *van Vloten* auf 1,000.000. Die regenreiche südlichste Provinz Chinas, Kwangtung, ist am meisten von der Seuche befallen. Aber ihre Regierung kümmert sich noch zu wenig um die Sanierungsverhältnisse, da sie zu sehr mit Räuberunwesen und Bürgerkrieg beschäftigt ist. *Nauck* und *Cochrane* berichten 1929 übereinstimmend, daß alles, was in humaner Weise gegen die Lepra in Kwangtung geschehen ist, von den christlichen Missionen getan wurde.

Während der Regierungszensus in Indien die Zahl der Leprösen im Jahre 1921 auf 102.513 angibt, hält *R. G. Cochrane*[12] in Wirklichkeit ihre Zahl für 8—10mal so groß, er schätzt sie auf rund 1,000.000. In Siam wurde im Jahre 1920 von den Verwaltungsorganen eine Zählung veranstaltet, welche über eine Gesamtzahl von 8457 Leprakranken berichtete. *Cochrane,* der das Land bereiste, schreibt 1929, die wirkliche Zahl der Leprösen in Siam liege schätzungsweise zwischen 20.000 und 50.000. Der Regierungszensus von Korea gibt 4641 Lepröse an, während die Leprologen Koreas von 21.203 berichten. Wir sind

also in diesen Ländern noch sehr auf unsichere Schätzungen angewiesen und nehmen für Fern-Asien nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse rund 2,205.000 Lepröse an.

Fern-Asien.

| Land | Autor | Jahr | Zahl der bekannten Leprösen |
|---|---|---|---|
| Korea | *Cochrane* | 1929 | 21.203 |
| Japan | *Rogers* | 1925 | 102.585 |
| Formosa | *Cochrane* | 1929 | 4.000 |
| China | *Van Vloten* | 1916 | 1,000.000 |
| Britisch-Indien | *Cochrane* | 1928 | 1,000.000 |
| Philippinen | *Farmer* | 1926 | 12.200 |
| Siam | *Cochrane* | 1929 | 35.000 |
| Französisch-Indochina | *Cochrane* | 1929 | 30.000 |
| | | | 2,204.988 |

Von der Inselwelt sind namentlich die stark bevölkerten Inseln von Niederländisch-Indien und die Marquesas-Inseln von der Seuche heimgesucht. Wir schätzen für Australien und Ozeanien rund 17.500 Aussätzige.

Australien und die Inselwelt.

| Land | Autor | Jahr | Zahl der bekannten Leprösen |
|---|---|---|---|
| Ceylon | Kolonialbericht | 1921 | 577 |
| Malayische Staaten | Kolonialbericht | 1921 | 450 |
| Sumatra | *Broes van Dort* | 1897 | 1.448 |
| Java | *Ehlers* und *Verdier* | 1902 | 4.443 |
| Molukken | *Neeb* | 1902 | 89 |
| Queensland | Kolonialbericht | 1921 | 50 |
| Neu-Kaledonien | *Leboeuf* | 1914 | 949 |
| Loyalitäts-Inseln | *Ortholon* | 1912 | 219 |
| Marquesas-Inseln | *Grosfillez* | 1906 | 3.480 |
| Tahiti-Moorea | *Heusch* | 1911 | 112 |
| Fidschi-Inseln | *Hall* | 1920 | 351 |
| Hawaii-Inseln | *Hoffmann* | 1919 | 611 |
| Sonst. Ozeanien | geschätzt | 1930 | 4.600 |
| | | | 17.379 |

Die Zahl der bekannten Leprösen in aller Welt beträgt somit rund 2,892.000. Schätzt man hinzu die vielen Frühfälle, die ihre Krankheit ängstlich verbergen, so kann man mit *Leonhard Rogers* sicher 3 Millionen Aussätzige auf der Welt annehmen. *E. Muir* hält es für wahrscheinlich, daß es 4 Millionen sind. Je nach einer dieser Annahmen müßte also jeder 666. bzw. 500. Mensch auf der Welt aus der menschlichen Gesellschaft ausgestoßen werden.

Lepröse in aller Welt.

| | |
|---|---|
| Europa | 6.000 |
| Rußland und Naher Orient | 151.309 |
| Afrika | 412.699 |
| Nord- und Süd-Amerika | 65.795 |
| Fern-Asien | 2,204.988 |
| Australien und die Inselwelt | 17.379 |
| Andere Länder | 33.830 |
| | 2,892.000 |

## Der Leprabacillus und seine Kultivierung.

Jahrelang viel umstritten war die Frage, ob der Bacillus, von dem *Armaur Hansen* im Jahre 1872 in der Medizinischen Gesellschaft zu Christiania mitgeteilt hatte, daß er ihn in den frischen Zerzupfungspräparaten von leprösen Knoten fast konstant angetroffen habe, wirklich der Erreger der Krankheit sei. Als dann 1879 *Neisser* mit den *Weigert-Koch*schen Färbungsmethoden den sog. säurefesten Bacillus leprae färbte und genauer beschrieb und bald darauf, Anfang 1880, *Hansen* diesen Befund bestätigte, dauerte es nicht mehr lange, bis man in dem *Hansen*schen Mikroorganismus den Krankheitserreger des Aussatzes allgemein anerkannte. Der Leprabacillus ist ein durch seine Gestalt und durch sein Verhalten bei Färbung (relativ) gut charakterisiertes säurefestes Bakterium, das aber keine Eigenbewegung zeigt, wie man eine Zeitlang glaubte. Sein zigarrenbündelweises Auftreten unterscheidet ihn wesentlich vom Tuberkelbacillus. Bei beiden Bacillen sind auch Granulaformen nachgewiesen worden.

Schon 1910 haben *Uhlenhuth* und *Steffenhagen*[22] ein Anreicherungsverfahren für den positiven Nachweis von Leprabacillen für die Frühdiagnose angegeben, ähnlich wie dies *Uhlenhuth* schon für den Tuberkelbacillus im Sputum gelungen war. Das Antiformin verflüssigt die Exkrete und Gewebe, wenn man mit ihm eine 5- höchstens 10%ige Mischung herstellt. Nach erfolgter Lösung zentrifugiert man $^1/_2$—2 Stunden. Der Bodensatz wird mit 1%iger Kochsalzlösung gewaschen, dann auf dem Objektträger angetrocknet und mit Carbolfuchsin gefärbt. In 11 untersuchten Fällen konnten die genannten Autoren bei 6 im Sediment Leprabacillen nachweisen, während im gewöhnlichen Ausstrichpräparat derselben Fälle keine säurefesten Bacillen gefunden wurden. Bei den übrigen 5 Fällen war die Zahl der Bacillen nach der Antiforminbehandlung eine reichlichere als vorher. Damit war der Beweis erbracht, daß schwache Antiforminlösungen sich als Anreicherungsmittel für den bakteriologischen Nachweis der Leprabacillen im Auswurf und Nasenschleim eignen.

Schon seit 50 Jahren beschäftigt man sich mit dem Problem, den Leprabacillus in Reinkultur zu züchten und die Krankheit experimentell mit dieser Kultur auf Tiere zu übertragen. Aber noch 1928 konnte *Jadassohn*[16] schreiben, daß der Beweis für die im Sinne der Lepra specifisch pathogene Natur eines der bisher bei der Lepra gezüchteten Mikroorganismen noch nicht mit Sicherheit erbracht erscheine. Neuerdings mehren sich aber doch die gelungenen Versuche der Reinzüchtung auf verschiedenen Nährböden und die Bestätigung früherer Experimente.

So beschreibt *J. Reenstierna*[23], der schwedische Landesleprologe in Stockholm, in seiner Monographie über die Kultivierbarkeit des Lepraerregers, in

der er dankenswerterweise einen geschichtlichen Überblick über die Züchtungsversuche von 73 Autoren gibt, seine geglückten, auf flüssigen Nährböden gewachsenen Reinkulturen von Leprabacillen. Er wandte ein Gemisch von menschlichem Gehirn, Glycerin, Fleischbrühe, Traubenzucker und Tb-freier Ascitesflüssigkeit an. Es ist ihm gelungen, sowohl von Blut als auch von einem unerhört bacillenreichen Leprom von einem seit 5—6 Jahren an florider Lepra tuberosa leidenden Patienten teils nicht säurefeste, teils säurefeste Mikroorganismen zu erhalten. Letztere hatten im großen und ganzen das morphologische Aussehen des Leprabacillus und waren sämtlich gramfest. Durch Behandlung der Mischkulturen mit 10%igem Antiformin gelang es ihm, die säurefesten Bacillen in Reinkultur zu erhalten. Die aus dem Blut erzeugten erlebten ihre 4. Generation in völlig säurefestem Zustande, die vom Leprom herrührenden nur ihre 2. Generation. Eine Reinkultur des aus dem Blut erhaltenen, nicht säurefesten, streptokokkenähnlichen Mikroorganismus zeigte ein paarmal Auftreten völlig säurefester Mikroorganismen teils von kurzem Streptokokkentypus, teils von körnigen Stäbchen. Bei den mit Lepromemulsion geimpften 5 Affen (Macacus rhesus) zeigten sich nach 39—59 Tagen kolossale Massen säurefester, im allgemeinen intracellulär gelegener Bacillen. So ist *Reenstierna* auf Grund seiner kulturellen Studien und Tierversuche überzeugt, daß den Leprabacillen ein großer Polymorphismus eigen ist. Sie konnten in nicht säurefesten, streptokokken- und diplokokkenähnlichen Stäbchen von wechselndem Typus auftreten. Unter gewissen Bedingungen konnten sie aber auch eine Art Kleid anlegen, das ihnen Alkoholsäureresistenz verleiht, wobei sie dann das Bild des klassischen *Hansen-Neïsser*-Typus darboten. Der Autor hat seine Beobachtungen und weiteren Experimente 1926 durch neue Veröffentlichungen[24] bestätigt und auf dem Internationalen Tropenkongreß in Kairo Ende 1928 stark betont, daß die Kultivierung der Leprabacillen gelungen sei.

Zu ähnlichen Resultaten ist auch *Kedrowsky*[25] in Moskau gekommen. Er berichtet 1923 über seine Versuche mit einem wässerigen Auszug aus Placenta mit Agar oder Fleischpeptonbouillon, dann aus Serum-Nutrose-Agar u. s. w. *Kedrowsky* hat 2 Reinkulturen erhalten, 1. von einem diphtheroiden, dem Leprabacillus gleichenden, aber nicht säurefesten Bacillus und 2. von einem aktinomycesähnlichen, fadenförmigen, ebenfalls nicht säurefesten Bacillus. Mit beiden Arten hat er im Kaninchengehirn lepromähnliche Granulome mit massenhaft säurefesten Bacillen in Epitheloidzellen erzeugt. Die Säurefestigkeit der Bacillen ist sehr unbeständig, ähnlich wie bei den Smegmabacillen. Die Art und die Alkalescenz des Nährbodens spielt bei der Säurefestigkeit eine große Rolle. Die Leprabacillen wachsen gut auf sterilisierten Kartoffelstückchen, die 1—2 Tage in 6%igem Glycerin mit 3% Äthylalkohol maceriert und mit Ammoniak stark alkalisch gemacht worden waren. Die aktinomycesähnliche Form stellt eine Abschwächung oder Anpassung an andere Bedingungen dar und kann in die bacilläre Form umgewandelt werden. Die bacilläre Form im Organismus stellt nur e i n e Entwicklungsstufe dar. Zahlreiche Forscher haben die Resultate von *Kedrowsky* bestätigt.

1928 veröffentlichten *Keil* und *P. Unna*[26] jun. ihre Versuche zur Kultivierung und Reinzüchtung des Lepraerregers. Sie wandten das 1926 von *J. Hohn* zur

Züchtung des Tuberkelbacillus angegebene ausgezeichnete Verfahren an, wonach das Tb-Sputum mit 10%iger Schwefelsäure vorbehandelt wird, um die schnell wachsenden Begleitbakterien restlos abzutöten und dann die in dem Schwefelsäuregemisch noch lebend vorhandenen Leprabacillen auf Einährböden zu züchten, wobei gleichzeitig Tb-Kontrollversuche angestellt wurden. Während die Tuberkelbacillen schon nach 3 Wochen feinste weißgelbliche Kolonien bildeten, zeigten sich erst nach Ablauf der 4. Woche bei den Leprabacillenkulturen deutliche Veränderungen. Die Abstriche aus den mit Lepramaterial beimpften Eiröhrchen färbten sich mit Carbolfuchsin bedeutend heller und wiesen durchweg die Kokkothrixform auf, die erstmals 1886 von *Lutz* und *Unna* sen. sowohl bei Lepra als auch bei Tb beschrieben wurden. *Lutz* und *Unna* sehen in ihr das „normale Strukturbild" des Lepra- wie des Tb-Bacillus. Eine eindeutige Erklärung erfuhr ihre Ansicht durch die Versuche von *Keil* und *Unna* jun., deren Tb-Bacillen-Reinkulturen ebenso wie die gleichaltrigen Leprareinkulturen nur Kokkothrixformen aufwiesen. Es kann sich ihrer Ansicht nach demnach nur um Wuchsformen säurefester Bacillen handeln. Wenn sich das bestätigt, wäre diesen Autoren die Reinkultur des Leprabacillus ebenfalls gelungen.

Neuerdings kommt auch aus Japan die Kunde, daß *K. Shiga* die Kultur der Leprabacillen geglückt ist. Er hat hierüber zum erstenmal am 20. März 1929 in der J. Chosen Med. Association berichtet und schreibt im Zentralblatt für Bakteriologie am 30. November 1929 über seine seit 20 Jahren gemachten Züchtungsversuche mit Leprabacillen. *Shiga* fand bei seinen Lungenaktinomycesstudien, daß die Aktinomycesdrüse, wenn sie im Mörser zerrieben und dann auf den Nährboden gebracht wurde, sich sehr leicht kultivieren ließ und schon am nächsten Tage große Kolonien bildete. Er glaubte daher, daß es bei Züchtung von Leprabacillen ebenfalls angezeigt sei, diese Prozedur anzuwenden. Auf Grund dieser Überlegung wandte er für die Kultivierung der Leprabacillen die von *Sumiyoshi* für die Züchtung der Tb-Bacillen aus Sputum angegebene Methode mit einer kleinen Modifikation an. Da der Leprabacillus sich nur sehr langsam auf Nährböden vermehrt, so brauchte er einen Nährboden, der im Brutschrank längere Zeit hindurch, ohne auszutrocknen, unveränderlich und haltbar bleibt. Auch er fand bei seinen Versuchen, daß sich hierzu die Kartoffel gut eigne. Er hat die Lepraknoten zuerst im Mörser unter Zusatz von 5%iger Schwefelsäure zerrieben, die Emulsion 20 Minuten lang in den Brutschrank gestellt, dann stark zentrifugiert. Der Bodensatz wurde nach Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung nochmals zentrifugiert und dann auf den Nährboden aufgestrichen. Als Nährboden verwandte er Kartoffeln, Konnyac (Amorphyphallus connyac), Kohri-Tofu (eine japanische Volksspeise aus porösem Bohneneiweiß) und anderes in 50 verschiedenen Kombinationen. Am geeignetsten war der Kartoffelnährboden, den er durch Auskochen von Kartoffelkeilen mit Zusatz einer 4%igen Glycerinbouillon herstellte. Die Keile wurden in *Roux*sche Glasröhren gebracht, welche im unteren kugeligen Teil mit Glycerinbouillon gefüllt und im Autoklav sterilisiert wurden. Alle 7 Tage verfolgte er die Entwicklung der Leprabacillen durch gefärbte mikroskopische Präparate. Im 1. Monat nahmen die Leprabacillen auf den Nährböden allmählich an Zahl ab. Erst nach 2 Monaten kamen sie in den gefärbten mikroskopischen Präparaten haufenweise zum Vorschein. Die

Kolonien sind auf den Kartoffeln so zart und dünn, daß sie unsichtbar sind. Sichtbare Koloniebildung der Leprabacillen wurde dann auf Glycerinagar erreicht. Die meisten Bacillen zeigten eine Degenerationsform, so daß sie schlecht tingierbar waren. Aber unter den degenerierten Bacillen wurden vereinzelt typische und gut gefärbte Bacillen gefunden, die an eine Entwicklungsform glauben ließen. Nach 2 Monaten, manchmal auch erst nach 4 oder 6 Monaten, fand er, daß die Leprabacillen sich auf allen Kartoffeln tatsächlich vermehrten. Die 2. Generation zeigte ein ebenso langsames Wachstum wie die 1. So hat *Shiga* schon 4 Generationen gezüchtet, die noch weiter in Fortzüchtung begriffen sind. Er führt den Erfolg seiner Reinkulturen ebenfalls darauf zurück, daß das Lepragewebe zunächst mit Schwefelsäure behandelt wurde, wodurch die Begleitbakterien vernichtet und die Leprabacillen in einen günstigen Zustand der Entwicklung versetzt wurden. Dann ist es ihm gelungen, die Kolonien von Kartoffeln auf Agar zu übertragen. Diese Agarkolonien sind von grauweißer Farbe und nicht so trocken wie die der Tb-Bacillen. Das Ergebnis seiner Forschung ist, daß die auf Kartoffeln gezüchteten Leprabacillen säurefest sind, typische Formen und Anordnung in Zigarrenbündelart zeigen. Er hat dieselben Bacillen aus jedem Lepraknoten züchten können, was nach seiner Meinung beweist, daß es sich um nichts anderes als um Leprabacillen handelt. Die mitgegebenen Abbildungen zeigen typische Leprabacillen. Es fehlt nur noch der Tierversuch.

Wir sind also tatsächlich auf dem besten Wege, den Erreger der Lepra rein zu züchten und damit in exakter experimenteller Forschung neue Methoden für eine specifische Therapie zu finden.

Die Versuche an Menschen haben bis jetzt noch keine absolute Beweiskraft erlangt, auch nicht der berühmte Versuch von *Eduard Arning*[28], der selbst darauf hinweist, daß ein derartiges Experiment nur dann absolute Beweiskraft beanspruchen darf, wenn es in einem leprafreien Land und an einem durch seine Rasse nicht disponierten Menschen mit positivem Ergebnis gemacht worden wäre; anderseits aber sei zum Gelingen des Versuchs eine gewisse durch Klima und Rasse gegebene Disposition geradezu nötig. *Arning* erhielt auf Hawaii die Erlaubnis des Königs Kalakaua, einen wegen eines bestialischen Mordes zum Tode verurteilten Hawaiier namens Keanu mit Lepramaterial zu impfen. Dabei stellte er die Vorbedingungen, daß durch eine genaue Untersuchung des Verurteilten sein absolutes Freisein von jeglichem Leprasymptom erwiesen sein müsse und daß der Verbrecher freiwillig und in voller Kenntnis des ihm eventuell bevorstehenden Schicksals eine schriftliche Erklärung über seine Einwilligung zu dem Experiment gäbe, wofür ihm die Umwandlung der Todesstrafe in lebenslängliche Zuchthausstrafe garantiert würde. Drittens bedang er sich aus, daß nach Vollzug der Impfung der Verbrecher in luftiger, geräumiger Zelle von den übrigen Gefangenen streng gesondert gehalten und nicht, wie sonst die Sträflinge, bei den Hafen- und Wegebauten beschäftigt werden würde, um ihn keiner sonstigen leprösen Kontamination auszusetzen. Keanu willigte ein. So wurde die Impfung mit dem von Leprabacillen wimmelnden Eiter eines granulierenden Geschwürs, das von einem 9jährigen Mädchen stammte, am 29. September 1884 vollzogen. Am 17. Februar 1885 wurde festgestellt, daß in der Narbe der

Inokulationsstelle sich ein Granulationstumor gebildet hatte. Durch einen Stich wurde ein Tropfen Gewebsflüssigkeit aus dem Tumor gewonnen, der einen kolossalen Reichtum an Leprabacillen aufwies. Am 5. Juni 1886 reiste *Arning* in die Heimat zurück. Am 10. November 1887 stellte der Chef des Gesundheitsamts von Hawaii, Dr. *Emerson*, bei Keanu Symptome von Lepra fest, u. zw. besonders an Gesicht und Ohren, sowie viele Flecken am Körper. Dr. *Emerson* und Dr. *Kimball* berichteten am 25. Dezember 1888, daß Ohren, Gesicht, Wangen, Kinn und Nase des Keanu knotige Infiltrationen zeigten und so die charakteristische Facies leonina bildeten, während gleichzeitig am Körper zahlreiche flache Knoten beobachtet wurden. Am 5. Februar 1889 wurde Keanu nach der Leproserie auf Molokai gebracht, von wo im März desselben Jahres mitgeteilt wurde, daß der Patient in schwachem Zustand sich im Hospital der Leprakolonie befinde. 6 Jahre nach der Impfung ist Keanu an Lepra gestorben. So wahrscheinlich es ist, daß bei ihm die Erkrankung die Folge der Impfung war, so kann man dies doch nicht als mit Sicherheit bewiesen gelten lassen, da nach *Swift* der Kranke Lepröse in seiner Familie hatte und schon vor dem Versuch mit Aussätzigen zusammengekommen war.

Als im Jahre 1928 in Riga ein zum Tode verurteilter Mörder vor die Wahl gestellt wurde, zu sterben oder sich zu medizinischen Versuchszwecken mit Lepra infizieren zu lassen, wurde dieses Ansinnen von hochgestellten Medizinalbeamten und Juristen Berlins in den Tageszeitungen als indiskutabel, inhuman und verfehlt mit Entrüstung abgelehnt. Diese Herren waren offenbar über die modernen Heilerfolge besonders bei Frühfällen von Lepra nicht orientiert, sonst wäre ihr Urteil anders ausgefallen.

Es würde zu weit führen, hier auf die Diagnostik, Klinik und Pathologie der Lepra einzugehen. Nur so viel sei erwähnt, daß wir über die Invasion des Lepraerregers in den menschlichen Körper immer noch wenig Sicheres wissen.

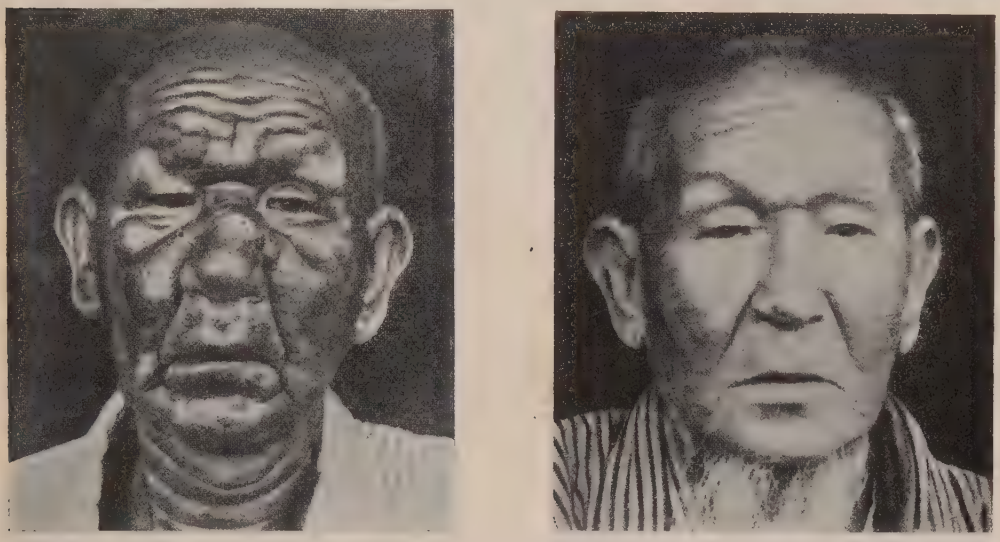
## Moderne Therapie.

Zahllos sind die Behandlungsmethoden der Lepra, bei der auch Naturheilungen sicher beobachtet worden sind. Alt ist die Lokalbehandlung und die Bädertherapie, neu die Bestrahlungsbehandlung, Faradisation, Diathermie und Röntgentherapie. Die medikamentöse Behandlung wandte vor allem Quecksilber, Kupfer, Blei, Silber, Gold, Arsen, Jod, Antimon, Wismut an. Von den Goldpräparaten sei vor allem Aurophos, Krysolgan, Sanokrysin und Solganal genannt. Dann setzte die Bakterien- und Serumbehandlung mit Leptothrixkulturen (Nastin) und sterilen Emulsionen von Lepraknoten ein. Tuberkulin und der Proteinschock mit 6 intravenösen Injektionen von Typhusbacillen oder Milch wurden angewandt. Von der Kombination der lokalen $CO_2$-Schneebehandlung mit der Solganalbehandlung hat *Paldrock*[29] in Dorpat sehr Günstiges gesehen. Seine Erfolge wurden von *Unna* jun. in Hamburg bestätigt.

Die besten Abhandlungen über die Behandlung der Lepra, die in den letzten 5 Jahren geschrieben wurden, sind in deutscher Sprache die von *Lie*[30], *Engel*[31], *Unna* jun.[32], *Klopstock*[33], in englischer Sprache die von *Rogers* and *Muir*[34], *Muir*[35], *Rogers*[36], *Cochrane*[37].

Wir wollen hier nur die beiden wichtigsten therapeutischen Methoden der heutigen Zeit besprechen, nämlich die Behandlung der Lepra mit Chaulmoogra-derivaten und die Jodkalitherapie.

Fig. 64 und 65.



66jähriger Japaner, der, seit 6 Jahren krank, 6 Jahre lang mit 322 subcutanen Injektionen von Chaulmoogra mit einer Gesamtdosis von 966 *g* von *Kensuké Mitsuda* behandelt wurde.

Fig. 66 und 67.

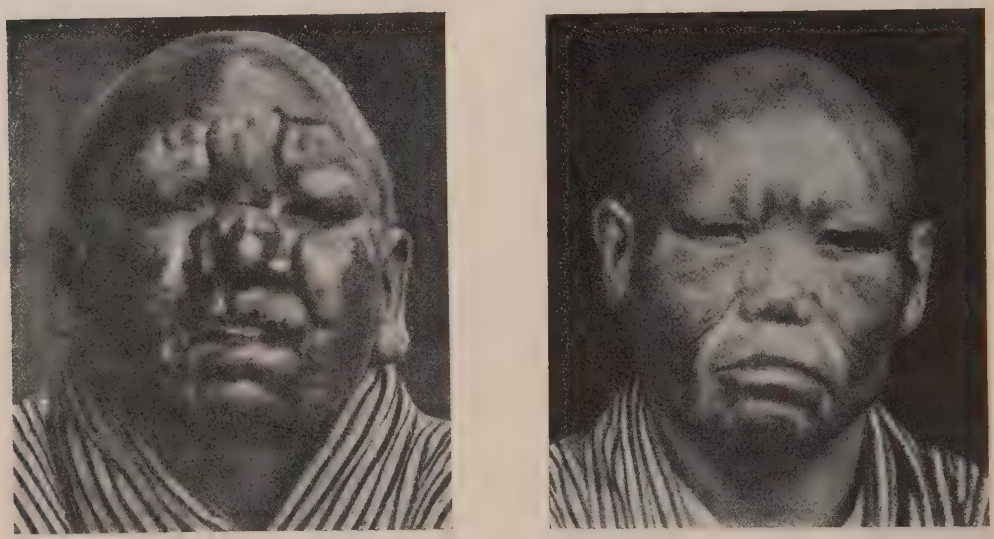
27jähriger Japaner, der, seit 14 Jahren krank, 7 Jahre lang mit 420 subcutanen Injektionen von Chaulmoogra mit einer Gesamtdosis 1260 *g* von *Kensuké Mitsuda* behandelt wurde.

Das **Chaulmoograöl**, dieses alte indische Volksmittel, wird aus den Früchten verschiedener Bäume gewonnen, nämlich von Taractogenos Kurzii, Hydnocarpus Wightiana und Asteriostigma macrocarpa. Die früher benutzte Gynocardia odorata liefert, wie *Otto Wahrburg* nachwies, ein Öl von ganz anderer

Kombination. In die abendländische Therapie wurde das Chaulmoograöl im Jahre 1854 von *Mouart* vom Indischen Gesundheitsamt eingeführt.

Auf wiederholte Anregung von Fr. *Engel*-Bey in Kairo haben als erste die Farbwerke vormals Bayer & Co. in Elberfeld das wirksame Prinzip aus dem Chaulmoograöl isoliert. Den Chemikern dieser Firma, *Fr. Hofmann* und *Taub*, gelang es 1907, das Öl zu verseifen, in die freien Fettsäuren überzuführen und so von den übelriechenden Bestandteilen zu befreien. Durch Esterifizierung in die niederen Äthylester und Destillation wurde ein reines, neutrales, fast farbloses und nur schwach riechendes Präparat gewonnen, das als Antileprol in den Handel gebracht wurde. Mit diesem Präparat, das *Engel* seinen Patienten inner-

Fig. 68 und 69.



38jähriger Japaner, der, seit 23 Jahren krank, 11 Jahre lang mit 400 subcutanen Injektionen von Chaulmoogra mit einer Gesamtdosis von 1200 *g* von *Kensuké Mitsuda* behandelt wurde.

lich verabreichte, erzielte er höchst bemerkenswerte Erfolge bei 44 Kranken, über die er auf dem 2. Internationalen Leprakongreß in Bergen 1909 referierte.

Während des Krieges wurden die Äthylester des Chaulmoograöls von den amerikanischen physiologischen Chemikern *A. L. Dean* und *Macdonald* in Hawaii wieder entdeckt und in die Therapie eingeführt. 1916 war es das Verdienst *Leonhard Rogers*, neben intramuskulären Injektionen zum erstenmal auch intravenöse Injektionen von Acid. gynocardic. und Natr. hydnocarpat.-Öl mit Erfolg anzuwenden. Bei 235 so behandelten Patienten trat in 9% der Fälle Leprafieber auf, d. h. Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und Temperatursteigerung um 1—2 Grad. Manchmal wurden 40° C erreicht mit unregelmäßigen, täglichen Remissionen. Dabei fühlten die Patienten sich meist richtig krank. Nach einigen Tagen trat ein papulöses Exanthem auf, das mit der Entfieberung wieder verschwand.

Das bakteriologische Verhalten bei der *Dean*-Behandlung ist charakteristisch. Die Ausstriche vom Gewebssaft der Patienten, die einige Monate

auf diese Weise behandelt worden sind, weisen Bacillen auf, die bei der Färbung mit Carbolfuchsin die Farbe nur segmentweise angenommen haben, so daß sie eine Kette von roten Pünktchen oder Körnchen, Granulaformen, bilden. Nach einigen weiteren Monaten der Behandlung verlieren die Leprabacillen ihre Säurefestigkeit. Man findet dann in dem Ausstrich keinen einzigen normalen Bacillus mehr, sondern nur noch Bacillendetritus. Auf der Leprakonferenz 1920 in Calcutta hat *Leonhard Rogers* die aktive Zerstörung der zahlreichen Leprabacillen beschrieben. Es blieben nur wenige Körnchen zerstörter Bacillen übrig, die in günstigen Fällen auch vollständig verschwanden.

*E. Muir* in Calcutta verwandte 1922 sowohl Äthylester als auch Methylester intramuskulär und intravenös. Wichtig ist es für jeden Patienten, seine individuelle Dosis auszuprobieren. Bei empfindlichen Kranken gibt man bei völliger Bettruhe nicht mehr als 0·25 $cm^3$ Äthylester der gesamten Fettsäuren einmal wöchentlich intramuskulär und steigt dann, wenn die Temperatur abfällt, langsam weiter. *Muir* empfiehlt, in der 1. Woche 2 intramuskuläre Injektionen à 0·25 zu machen und steigt dann mit jeder weiteren Injektion um dieselbe Dosis bis auf 2 $cm^3$ oder bis eine starke Reaktion auftritt. Nach 4 Wochen beginnt er mit intravenösen Injektionen à 0·5, wobei er die Lösung sehr langsam, d. h. in 1 Minute, einfließen läßt. Die Injektion kann Hustenreiz und für einige Stunden Temperatursteigerung hervorrufen. Beides ist nicht als specifische Reaktion aufzufassen, sondern tritt auch bei Gesunden ein. *Muir* gibt dann wöchentlich je eine intravenöse und eine intramuskuläre Injektion und steigt mit ersterer auf 2·5, mit letzterer auf 3 oder 4 $cm^3$. Wird diese Dosis gut vertragen, so geht er langsam auf 4—5 intravenöse Injektionen wöchentlich, so daß der Patient in einer Woche 15—16 $cm^3$ erhält. Bei gleichzeitig vorliegender Tuberkulose muß man sehr vorsichtig sein, weil sonst mehr geschadet als genutzt wird.

*Unna* jun. in Hamburg verabreicht die gereinigten Äthylester mit Zusatz von Campheröl und Thymol, das sog. Durotan, u. zw. in 2 Formen, „mitius“ und „fortius“.

1927 wandte *Leonhard Rogers* zum erstenmal das gereinigte Natr. hydnocarpat. intravenös an. *T. A. Henry* entfernte die organreizenden Substanzen aus diesem Natriumsalz und stellte ein Präparat von niedrigem Schmelzpunkt der Fettsäuren des Öls von Hydnocarpus wightiana her, das er als Alepol in den Handel brachte. Dieses Alepol ist nach Angabe von *Rogers* wirkungsvoll und schmerzlos, einerlei ob es subcutan oder intramuskulär angewandt wird. Man kann es auch intravenös verwenden, wenn man zunächst die gleiche Menge Blut in die Spritze aufsaugt, welche das Alepol enthält. Bei den im Krankenhaus behandelten Frühfällen hatte *Rogers* 41% klinische Heilungen mit seiner intravenösen Methode und *Muir* 31% Heilungen mit subcutanen und intramuskulären Injektionen.

*R. G. Cochrane* berichtete am 1. November 1929, daß innerhalb der letzten 10 Jahre schon über 2000 nach dieser Methode behandelte Lepröse aus der Kolonie Culion auf den Philippinen als symptomfrei entlassen worden sind.

Die gebräuchlichsten Präparate von Estern der Fettsäuren des Chaulmoograöls sind heute:

Antileprol (I. G. Farbwerke, Leverkusen);

Durotan (P. Baiersdorf, Hamburg);
Moogrol (Borroughs, Welcome & Co., London);
Alepol (Borroughs, Welcome & Co., London);
Chaulmestrol (Winthrop, Chemical Co., New York);
E. C. C. O.-Gemisch von *E. Muir*:

| | |
|---|---|
| Ethyl esters of the Hydnocarpus oil | 1·0 |
| Creosot | 1·0 |
| Camphor | 1·0 |
| Olive oil | 2·5 |

Die **Jodkalitherapie** bei Lepra ist nur in der Hand geübter Leprologen von Wert; dann leistet sie bei richtiger Auswahl der Kranken Vorzügliches.

Fig. 70 und 71.

Etwa 13jährige Indierin im 2. Stadium: Dauer der Erkrankung 1 Jahr. Vor der Behandlung von Dr. *Muir* in Calcutta am 26. April 1926 und nach der Behandlung am 30. November 1926.

Schematisch auf alle Kranken angewandt, hat sie die anfangs gehegten Hoffnungen nicht gerechtfertigt.

Schon seit Mitte des vorigen Jahrhunderts war Kalium jodatum als Provokationsmittel bei Lepra bekannt, nachdem *Danielsson* zuerst darauf aufmerksam gemacht hatte. *Le Boeuf, Marchoux* u. a. haben es in kleinen Dosen per os als Adjuvans bei der Injektionstherapie mit Chaulmoograöl zuerst verwandt. Auch der Norweger *Lie* und die Japaner *Sugai, Ohashi* und *Aoki* haben die Jodtherapie der Lepra neuerdings wieder mit Erfolg benutzt. Der Autor, der die Jodkalibehandlung aber wieder modern gemacht hat, ist der frühere Missionsarzt und jetzige Leiter der Tropenmedizinschule in Calcutta *Ernest Muir*.

*E. Muir*[35] teilt die Leprösen für die Indikationsstellung dieser Therapie in 5 Gruppen. Er rechnet die Nervenlepra zu den A-Fällen und die Hautlepra zu den B-Fällen. Unter $A_1$ versteht er primäre Nervenlepra, unter $A_2$ sekundäre Nervenlepra. $B_1$ sind Kranke mit wenig Bacillen in der Haut, $B_2$ Kranke mit

mehr Bacillen in der Haut, $B_3$ ausgedehnte allgemeine Leprome mit sehr reichlichen Bacillen.

Bei $B_3$-Fällen ist die Jodtherapie kontraindiziert, ebenso bei Leprösen mit schlaffer Muskulatur und bei Leprösen, die mit Tuberkulose behaftet sind. Nur sonst gesunde Lepröse eignen sich für die Jodbehandlung.

Bei der Jodkalimethode nach *Muir* treten 4 Arten starker Reaktion auf:

*a)* Anschwellen der schon bestehenden leprösen Läsionen, Rötung, Entzündung, Vergrößerung der Drüsen, Knochen- und Gelenkschmerzen in den Extremitäten.

Fig. 72 und 73.

47jähriger Patient im 2. Stadium von Knotenaussatz vor der Behandlung am 13. November 1925. Dauer der Erkrankung 1 Jahr. Derselbe Patient nach der Behandlung von Dr. *E. Muir* in Calcutta am 7. Dezember 1926.

*b)* Bacillämie: Durch die Auflösung der Leprome werden die Leprabacillen in die Blutbahn geschwemmt.

*c)* Entstehung neuer Knoten durch Bacillenembolie in den Endcapillaren der Haut. Bei richtiger Behandlung verschwinden diese neuen Knoten in wenigen Tagen wieder.

*d)* Die Körpertemperatur steigt proportional der Stärke der Reaktion.

Bei Nervenlepra beginnt *Muir* in der Regel mit Dosen von 0·06 per os, bei Hautlepra mit 0·03 und steigt dann sehr vorsichtig und langsam, bei mindestens 4maliger täglicher Temperaturmessung und Sistierung des Mittels bei etwa eintretendem Leprafieber, bis zur Maximaldosis von 14·4 per os. Diese Menge wird hälftig auf den Tag verteilt und sollte in einem großen Glas Wasser aufgelöst verabreicht werden, die eine Hälfte um 5 Uhr nachmittags, die andere

Hälfte beim Zubettgehen. Je größer die Wassermenge genommen wird, desto geringer ist das Risiko eines auftretenden Jodismus. Verabreichung von Milch oder Butter scheinen den Jodismus zu verringern. Wenn Fieber und Schwellungen auftreten und länger als 3 Tage anhalten, so gibt man 0·02 *g* Kalium antimonyltartrat in 2 $cm^3$ steriler physiologischer Kochsalzlösung intravenös jeden 2. Tag, dazu Eisen, Arsen oder ein Laxans, bis die Reaktion abgeklungen ist.

Wenn großes Schwächegefühl oder andauernder Gewichtsverlust eintritt, muß das Jod sofort ausgesetzt werden.

Bei der Jodtherapie treten nicht selten heftige Nervenschmerzen auf. In solchen Fällen spritzt man zweckmäßigerweise 3 Tropfen einer

Fig. 74 und 75.

Leprafall vor und nach der Behandlung von Dr. *Montero* im Asilio Nazional de Leprosos, San José, Costa Rica (nach *Mühlens*).

1‰igen Lösung von Adrenalin. chlorat. in 30 Tropfen einer physiologischen Kochsalzlösung intramuskulär ein. Wenn die Nervenschmerzen in 5 Minuten nicht aufgehört haben, so wiederholt man die Dosis. Natürlich dürfen diese Injektionen nicht in einen Nerv gemacht werden. Ephedrin. sulfur., 0·1 per os genommen, oder Ephetonintabletten sind bei den Nervenschmerzen der Leprakranken noch wirkungsvoller. In den meisten Fällen wirken diese Mittel nach 45—60 Minuten und beseitigen den Schmerz auf 12—24 Stunden.

Eine deutliche Leukocytose, die sich von anderen unterscheidet, ist ein Zeichen der eintretenden Jodkalireaktion. Die Blutsenkungsmethode, die bei schweren Leprafällen eine weit raschere Senkung der Blutkörperchen hervorruft als bei leichten, zeigt die Wirkung des Jods an, bevor noch die Temperaturreaktion auftritt. Zur Aufdeckung kryptogener Herde der Lepra erweist sich das Kalium jodatum als sehr wertvoll, weil es Kongestionen und

Schwellungen hervorruft. Es löst die Leprazellen schneller auf als das Chaulmoograöl und seine Derivate. Da bei dieser schnellen Auflösung der Leprome Myriaden von Leprabacillen in den Körper hineingeschwemmt werden, wo sie sich schnell vermehren können, wenn sie nicht durch die Antigene sofort wieder vernichtet werden, so eignen sich für diese Therapie nur kräftige Personen, bei denen man es auch wagen würde, sie einem Proteinschock auszusetzen.

*Sugai* und *Ohashi* geben täglich kleine Dosen von 0·1—0·2 *g* Kalium jodatum. *Aoki* wendet eine 5%ige Jodkalilösung intravenös an, vermeidet eine Überdosierung und legt 10—14tägige Pausen ein. *Lie* benutzt sowohl Kalium jodatum als auch Natrium jodatum zur Behandlung. *Canaan*[38] berichtet neuerdings aus Jerusalem, daß große Vorsicht bei der Jodtherapie angewandt werden muß, da nur ein kleiner Prozentsatz seiner Leprösen das Jod gut vertrug. Wie *J. Lome* glaubt er, daß bei einigen — aber nur wenigen — Patienten mit Kalium jodatum bessere Resultate schneller erzielt werden können als bei den anderen Medikamenten. *Cochrane* legt großen Wert auf eine genaue Indikationsstellung. *Rogers* bestätigt die Erfahrungen von *Muir* und benutzt das Jodkali in großen Dosen zur Provokation bei den angeblich durch Chaulmoograöl klinisch geheilten Fällen.

Für die Dauer der Behandlung kommen nach *Muirs*[39] Erfahrungen folgende Gesichtspunkte in Betracht. Wenn nach 2—3 Monaten alle aktiven Symptome verschwunden sind, genügt eine 1—2monatige Fortsetzung der Therapie. Bei refraktären Fällen dagegen sollte die Behandlung entsprechend, d. h. noch 6—24 Monate lang nach dem Zeitpunkt fortgesetzt werden, wo zuletzt Leprabacillen festgestellt werden konnten. Kein Lepröser sollte als negativ erklärt werden, bevor er nicht wiederholt Maximaldosen von Kalium jodatum ohne Reaktion vertragen hat. Ein Wiederaufleben erythematöser Maculae oder eine Vergrößerung bzw. ein Kleinerwerden derselben bedeutet einen aktiven Prozeß, der der Weiterbehandlung bedarf.

Im 1. Jahr nach der Entlassung auf Parole sollte der Patient alle 3 Monate an den Arzt berichten oder sich wieder vorstellen, in den nächsten 2 Jahren alle 6 Monate. Daß auch diese Zeit nicht zu einer definitiven Klärung genügt, beweist mir ein selbst beobachteter Fall, in welchem 7 Jahre nach erfolgreicher Chaulmoograölbehandlung (per os und intravenös) plötzlich wieder ein Rezidiv erfolgte, das nach 1jähriger weiterer Behandlung noch nicht abgeklungen ist.

Auf die Notwendigkeit einer spezialistischen Nasen-, Rachen- und Halsuntersuchung vor der Gesunderklärung eines Leprakranken hat *Salzberger*[40], Laryngo-Rhinologe in Jerusalem, neuerdings in ausführlicher Arbeit hingewiesen. Er hat auf Veranlassung des dortigen Leprologen *Canaan* die nach 3jährigem negativem Befund auf Parole entlassenen Leprakranken spezialistisch untersucht und in 25% der Fälle in den Schleimhäuten der oberen Luftwege noch einen positiven Bacillenbefund erheben können.

## Ergebnisse und Forderungen der Neuzeit.

Die auf wissenschaftlichen Untersuchungen beruhende Leprastatistik der Welt ist noch wenig befriedigend und bedarf dringend weiterer Klärung. Hierzu ist eine international organisierte, von wissenschaftlichen Grundsätzen geleitete Zusammenarbeit der Leprologen und Regierungen nötig.

Die Mitteilungen von gelungenen Reinkulturen des Leprabacillus mehren sich und geben die Grundlage für weitere Forschungen nach der Richtung einer specifischen Therapie.

Die in den letzten 2 Jahrzehnten erprobten Methoden der Behandlung mit den Derivaten des Chaulmoograöls und die Wiedereinführung der Jodtherapie haben so durchschlagende Erfolge gezeitigt, daß die Anschauung von der Unheilbarkeit der Lepra aufgegeben werden muß. Die Maßnahmen der Leprabekämpfung müssen auf Grund dieser neuen Tatsachen neu durchdacht und die Konsequenzen aus der Neueinstellung gezogen werden. Über die verschiedenen Systeme zur Bekämpfung der Lepra machen *de Langen*[41], Dekan der Medizinischen Fakultät in Batavia, und *E. H. Hermans*[41], Rotterdam, Vorschläge und stellen dabei folgende 4 Gruppen auf:

1. System mit Zwangsisolierung.
2. System „auf Parole".
3. System mit partieller Isolierung.
4. Anarchisches System, das Länder betrifft, in denen bis jetzt wenige oder keine Maßnahmen gegen die Lepra ergriffen worden sind.

Sehr klar formuliert *J. L. Maxwell*[42], der Herausgeber des China Medical Journal in Shanghai, seine Gedanken und Forderungen über die Ausrottung der Lepra in China. Nach ihm hat die Isolierung der Leprösen in kultivierten Ländern den Prozeß der Ausrottung der Seuche nur begonnen. Er wurde in diesen Ländern vollendet durch die Hebung der allgemeinen Lebensverhältnisse, die allein verantwortlich sind für eine Weiterverbreitung der Krankheit. In China ist Belehrung über reinere Wohnungen, reinere Umgebung, reinere Kleidung die Forderung der Zeit, die der Lepra den Todesstoß versetzen wird. Im XX. Jahrhundert haben die Maßregeln der Zwangsisolierung allein keinen Wert mehr. Sie vermehren im Gegenteil das Übel, weil die Frühfälle durch sie verheimlicht werden und weil die Furcht vor der Isolierung die Patienten abschreckt, sich behandeln zu lassen. Nur die akute Infektion mit Lepra sollte zwangsweise isoliert werden, da dieses Stadium bald vorübergeht. Bei den chronisch Infizierten ist dies nicht ratsam. Wir tun dies ja nicht einmal bei Typhusbacillenträgern, bei Tuberkulösen und Luetikern, obwohl diese Kranken doch ihre Umgebung unendlich leichter anstecken als die Leprösen und infolgedessen viel mehr Menschen an Typhus und Syphilis erkranken und obgleich viel mehr Tuberkulöse an ihrer Krankheit zu grunde gehen als Lepröse an Lepra. Wollte man Tuberkulöse und Luetiker zwangsweise isolieren, so würden dieselben Leute, die diese Maßnahme für die Lepra in übertriebener Angst verlangen, dies weit von sich weisen. Heute spielt der Faktor der Heilbarkeit der Lepra eine so große Rolle, daß man mit Recht sagen kann, in Frühfällen kann jeder Leprakranke praktisch geheilt werden. Aber die Heilungsmöglichkeit vermindert sich proportional mit der längeren Dauer der Erkrankung. Daher lautet die erste Forderung: Behandlung der Frühfälle. Das ist aber nur möglich, wenn die strengen Gesetze der Isolierung fallen. Die zweite Forderung, die *Maxwell* aufstellt, lautet: Jedem Leprakranken, einerlei wie weit seine Krankheit fortgeschritten ist, sollte die Möglichkeit zur

Behandlung gegeben werden, u. zw. in folgender Weise: 1. Fortgeschrittenere Fälle müssen in Asylen gepflegt werden; 2. es sind Hospitäler zur klinischen und poliklinischen Behandlung Lepröser zu schaffen; 3. die Hausinfektion ist durch Überwachung der Mitbewohner streng zu verhindern; 4. Frühfälle sollten gemeldet und zur Behandlung gezwungen werden; 5. die Regierungen, die Öffentlichkeit und die Missionsgesellschaften sind bisher von den Gesichtspunkten geleitet worden, daß der Aussatz unheilbar ist. Dementsprechend haben sie wenig für rationelle Therapie, aber viel für die Isolierung getan. Alle diese Körperschaften müssen umlernen und dahin belehrt werden, daß die Lepra in dem Frühstadium eine eminent heilbare Krankheit ist, u. zw. leichter heilbar als in späteren Stadien.

Daß auch die Gesetzgebung konsequenterweise geändert werden muß, betonen *Huizenga*[43], *Rogers*[44] und andere Forscher. Ersterer stellt den Leitsatz für die Bekämpfung auf: „Education and no legislation" und beweist seine Dringlichkeit. *Rogers* betont die Notwendigkeit, die strengen Zwangsisolierungsgesetze zu modifizieren, um die Frühfälle, die klinisch heilbar sind, wirklich erfassen zu können. Er empfiehlt das System, das bereits in Mauritius angenommen und nun in Britisch-Guayana gesetzlich durchgeführt wird, nämlich daß Leprakranke, die von einer fachärztlichen Kommission als nicht infektiös erklärt worden sind, in klinisch geleiteten Krankenhäusern oder in der Privatwohnung behandelt werden müssen. Er teilt mit, daß in den englischen Besitzungen im tropischen Afrika, in denen keine Zwangsmaßnahmen bestehen, im letzten Jahre allein rund 5000 neue Fälle von den Freikliniken und Kolonien angezogen wurden, weil die Leprösen merkten, daß durch deren Behandlung Heilung möglich ist.

Fußend auf der von ihm gefundenen Tatsache, daß 80% der Aussätzigen ihre Krankheit durch enges Zusammenleben im selben Haus mit einem Leprösen erworben haben, und daß in 80% der Fälle die Inkubation unter 5 Jahren liegt, legt *Rogers* den Plan vor, daß sobald ein Aussätziger entdeckt wird, seine Hausbewohner sofort auf Frühsymptome untersucht und bei positivem Befund alsbald der Behandlung zugeführt werden sollen. Dies Verfahren soll alle 6 Monate für 5 Jahre fortgesetzt werden. Dadurch werden viele Patienten ausgeschaltet, die sonst sicher für ihre Umgebung infektiös geworden wären, und die Zahl der Leprösen wird rapide abnehmen.

Wie sehr sich die Tatsachen und Ansichten innerhalb der letzten 10 Jahre geändert haben, geht aus der Gegenüberstellung folgender Sätze namhafter Leprologen hervor: *Van Driel* schreibt 1922: „Die Leprosorien heilen die Leprösen nicht, aber sie befreien das Volk von der Lepra" und *Georg Sticker* schreibt 1923: „Vorab gilt noch der alte Satz, daß die Leprose eine unheilbare Krankheit ist und der Leprakranke am besten in einem gut eingerichteten Leprosorium verpflegt wird." Dagegen schreibt heute *Leonhard Rogers* in seinem Werk „Recent advances in Tropical Medicine": „It is therefore not too much to say that we now possess as a direct result of the improved treatment methods of reducing and eventually stamping out leprosy, from the more civilsed and medically advanced countries at any rate, within such a comparatively short period of time as was undreamt of only one short decade ago."

**Literatur:** [1] Mitteilungen und Verhandlungen der Internationalen Leprakonferenz zu Berlin im Oktober 1897. Berlin **1898**. — [2] Ausführungen des Gesetzes über die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten vom 10. Juli 1913. IV: Bekämpfung des Aussatzes (Lepra). Reichsgesundheitsblatt **1913**, Nr. 13, S. 572 ff. — [3] *Rogers L.*, Recent Advances in Treatment and Prophylaxis of Leprosy. Br. med. J. 23. Nov. **1929**. — [4] Mitteilungen und Verhandlungen der Internationalen Leprakonferenz zu Bergen im August 1909. Leipzig **1909** und **1910**. — [5] IIIe Conférence internationale de la Lèpre à Strassbourg. Paris **1924**. — [6] The Leper Quarterly, erscheint englisch und chinesisch in einem Exemplar seit 1927. Shanghai. — [7] Leprosy in India, erscheint seit 1. Juli 1929 vierteljährlich. Indian Council of the Belra. London. — [8] Leprosy Review, erscheint vierteljährlich seit dem 1. Januar 1930 als Fortsetzung der „Leprosy Notes", die seit dem 1. März 1928 als Vierteljahresschrift von der Belra-London ausgegeben wurden. — [9] Without the Camp., Vierteljahresschrift, gegründet 1874 von der Mission to Lepers, London. — [10] Leper News Notes, erscheint seit 1924 in New York als Organ der American Mission to Lepers. — [11] Leprosy, Summary of recent work. Sonderabdrücke aus dem „Tropical Diseases Bulletin". Im Dezember 1929 erschien Nr. 18. Belri, 29 Dorset Square London N. W. 1. — [12] *Cochrane R. G.*, Leprosy in India. A Survey, London **1927**. — [13] *Cochrane R. G.*, Leprosy in Europe, the Middle and Near East and Africa. London **1928**. — [14] *Cochrane R. G.*, Leprosy in the Far East. London **1929**. — [15] *Sticker G.*, Lepra. Handbuch der Tropenkrankheiten von Mense. **1924**, II. — [16] *Jadassohn J.*, Lepra. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle, Kraus, Uhlenhuth. V, 3. Aufl. Jena, Berlin, Wien **1928**. — [17] *Abbott J. E.*, Leprosy in Europe. Leprosy Notes, Nr. 6. London **1929**. — [18] *Delord Ph.*, Lebendig — und doch tot. Meiringen und Leipzig **1929**. — [19] *Vallejo Nágera A.*, Brief aus Madrid. D. med. Woch. **1929**, Nr. 44. — [20] *Lie H. P.*, Rapport sur la Marche de la lèpre en Norvège. IIIe Conférence Internationale de la lèpre, Strassbourg 28 au 31 juillet 1923. Paris **1924**. — [21] *Nauck E. G.*, Epidemiologie und Tropenkrankheiten in China. Beiheft 5 des A. f. Trop. **1928**. — [22] *Uhlenhuth* u. *Steffenhagen*, Über die Verwendung des Antiformin als Anreicherungsmittel beim bakteriologischen Nachweis von Leprabacillen. Lepra **1910**, IX. — [23] *Reenstierna John*, Über die Kultivierbarkeit und Morphologie des Lepraerregers und die Übertragung der Lepra auf Affen. A. f. Derm. **1913**, H. 3. — [24] *Reenstierna John*, Réproduction expérimentale de la lèpre chez les singes inférieures. Ann. Pasteur Jan. **1926**, XL, S. 78. — [25] *Kedrowsky*, Étude sur la Morphologie et la Biologie du Microbe lépreux et son inoculation aux animaux. Leprakonferenz Straßburg **1923**, S. 127. — [26] *Keil Ernst* u. *Unna Paul*, Versuche zur Kultivierung und Reinzüchtung des Lepraerregers. Derm. Woch. **1928**, Nr. 43. — [27] *Shiga K.*, Studien über Kultur der Leprabacillen. Zbl. f. Bakt., Abt. Orig., **1929**, CXIV, H. 7/8, S. 483. — [28] *Arning*, Eine Lepraimpfung beim Menschen. Verh. d. D. Derm. Ges. **1889**. — [29] *Paldrock A.*, Die $CO_2$-Schnee- und Solganalbehandlung der Lepra. A. f. Trop. **1929**, S. 459. — [30] *Lie H. P.*, Behandlung der Lepra. Handb. d. ges. Ther. **1926**, I, S. 417. — [31] *Engel-Bey Fr.*, Zur Therapie der Lepra. Beiheft 2 zum A. f. Trop. **1926**. — [32] *Unna Paul* jun., Neuere Behandlungsmethoden der Lepra. Derm. Woch. **1928**, Nr. 12. — [33] *Klopstock Felix*, Chemotherapie der Tuberkulose und Lepra. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen **1928**, V, S. 1233. — [34] *Rogers L.* and *Muir E.*, Leprosy. London **1925**. — [35] *Muir E.*, Leprosy. 4. Aufl. Calcutta **1928**. — [36] *Rogers L.*, Recent Advances in Tropical Medicine. London **1928**. — [37] *Cochrane R. G.*, Leprosy. 2. Aufl. **1929**. — [38] *Canaan T.*, Die Jodkalibehandlung der Lepra. A. f. Trop. **1929**, H. 12. — [39] *Muir E.*, How long should Leprosy Treatment be continued? Journ. Chr. Med. Ass. of India **1929**, Nr. 3. — [40] *Salzberger M.*, Die Lepra der oberen Luftwege und des Ohres in Palästina und Cypern. Erweiterter Sonderdruck aus Mon. f. Ohr. u. Laryngo-Rhinol. **1928**, H. 10—12. — [41] *de Langen C. D.* et *Hermans E. H.*, Rapport sur le problème de la lèpre. Acta Leidensia **1928**, II, S. 160. — [42] *Maxwell James L.*, Leprosy, the Problem of its Eradication from China. China Med. Journ. **1928**, Nr. 12. — [43] *Huizenga L. S.*, Legislation and Leprosy. China Med. Journ. **1929**, Nr. 5. — [44] *Rogers L.*, Recent Advances in the Treatment and Prophylaxis of Leprosy. Br. med. J. 23. Nov. **1929**.

# Die Erkrankungen der Wirbelsäule.

Von Prof. Dr. **G. Magnus,** Bochum.

Die Verletzungen der Wirbelsäule betreffen die vorderen Teile, die Körper, oder die hinteren, den Bogen mit den Fortsätzen. In beiden Abschnitten kommt es zu Frakturen und Luxationen. Unter dem Wirbelbruch schlechthin verstehen wir die Fraktur des Körpers, u. zw. in der Regel durch Kompression.

Eine Gewalt, welche die Wirbelsäule verkürzt und gleichzeitig biegt, kommt verhältnismäßig häufig zur Auswirkung. Die Verletzung ist typisch für den Bergbau. Dem Bergmann, der im Knien oder im Sitzen oder in Hockstellung arbeitet, fällt Kohle oder Gestein in den Nacken und beugt ihm den Kopf auf die Knie. Er ist mitunter vollständig zusammengeklappt „wie ein Taschenmesser". Oder ein Landwirt fährt einen hochbeladenen Heuwagen, er wird bei gebücktem Kopf von der Kopfschwelle des Scheunentors im Nacken gefaßt und zusammengedrückt. Oder beim Brunnenbau stürzt die schlecht verschalte Schachtwand ein und begräbt den Arbeiter unter ihrer Last. Oder die Wirbelsäule wird beim Fall auf die Füße oder das Gesäß zusammengestaucht. Dachdecker sind besonders gefährdet, Landleute beim Obstpflücken, der Bergmann beim Absturz des Förderkorbes im Schacht. Wir sahen diese Form des Wirbelbruches im Seekrieg beim Hochschnellen des Deckes, wenn im nächst unteren Raum ein schweres Geschoß krepierte und der Gasdruck den Schiffskörper aufblähte. Dann kamen Wirbelfrakturen gemeinsam mit Fersenbeinbrüchen zur Beobachtung. In allen Fällen ist die Hauptwirkung auf die Wirbelsäule das Moment der Verkürzung durch Druck in der Längsrichtung und die gewaltsame Beugung. Eine Reihe von Momenten trifft dabei zusammen, um gerade die Beugung in den Vordergrund treten zu lassen. Zunächst wird der Verletzte sich reflektorisch im Augenblick der Gefahr zusammenrollen. Ferner sind die hinteren Teile der Wirbelsäule, die Bögen- und Fortsätze, härter und widerstandsfähiger als die vorderen, die Körper; es wird also sogar bei reiner Längskompression ein Ausweichen in die Beugestellung stattfinden. Schließlich dürften Frakturen durch Überstreckung so umfangreich und folgenschwer sein, daß sie beim Lebenden nicht zur Beobachtung kommen. Wir sehen im Bergbau an tödlich Verletzten mitunter völlige Trennungen der Wirbelsäule, der Unterkörper hängt mit dem Oberkörper nur ganz lose durch Weichteilbrücken zusammen. Vielleicht sind dies Fälle, bei denen in Reklinationsstellung der Körper einfach auseinanderbricht; die gewaltigen Zerstörungen lassen eine Analyse des Vorganges in der Regel nicht mehr zu.

Der typische Wirbelbruch also ist eine Biegungsfraktur der ganzen Wirbelsäule. Im Scheitel gerät ein Wirbelkörper in die sich schließende Zange seiner beiden Nachbarn und wird zwischen ihnen zusammengequetscht. Die Spongiosa bricht von vorne her ein, es entsteht im seitlichen Bilde die Keilform mit der Schneide nach vorn. Die hinteren Partien können ihre normale Höhe behalten; dann kann im dorso-ventralen Bilde die Diagnose recht schwierig sein. Oder aber der ganze Wirbel wird zusammengedrückt, er erscheint auch in der Ansicht von vorn verschmälert, manchmal einseitig. Durch die Verschiebung und Schiefstellung der Flächen wird der Einblick in die Zwischenwirbelräume behindert, der Platz für die Zwischenwirbelscheibe erscheint verschmälert und verdunkelt. In manchen Fällen sieht man eine Bruchlinie durch den Körper laufen, oder es sind einzelne Fragmente ausgesprengt, z. B. an der Vorderkante.

Die Diagnose kann sehr schwierig sein. Es werden erfahrungsgemäß sehr viel Wirbelbrüche übersehen. Ist der Knick der ganzen Wirbelsäule durch den Einbruch eines Körpers und die dadurch bedingte Winkelbildung der Achse als „Gibbus“ deutlich, so bedarf es kaum des Röntgenbildes. Fehlt diese Erscheinung jedoch, so bekommt die Röntgenaufnahme eine beherrschende Bedeutung. Die Untersuchung ist mangelhaft, wenn die seitliche Aufnahme fehlt; das kann nicht oft genug betont werden. Druckempfindlichkeit, Klopf- und Stauchungsschmerz sind subjektive Zeichen und dürfen nicht zu hoch bewertet werden. Das Erscheinen eines Hämatoms ist bei der tiefen Lage der Fraktur nicht zu erwarten. Wichtig ist die partielle Fixierung der Wirbelsäule in der Gegend der Bruchstelle bei allen Bewegungen, zumal dies Symptom nicht willkürlich darzustellen ist.

In den Vordergrund des klinischen Interesses drängt sich die Frage, ob das Rückenmark beteiligt ist, also ob Lähmungen bestehen oder nicht. Davon hängt auch in erster Linie die Prognose ab. Ist der Wirbelkanal durch die Fraktur in bedrohlicher Weise eingeengt, so kommt es zu Quetschungen der Medulla an der engen Stelle. Ist die Dislokation erheblich, so kann es sein, daß das Rückenmark auf Zug beansprucht wird und zerreißt. In beiden Fällen sind die Störungen irreparabel. Wir müssen uns von dem Gedanken freimachen, daß die Substanz des Rückenmarks durch Verschiebung der knöchernen Umgebung unter Druck gerät, nach dessen Beseitigung das entlastete Rückenmark sich wieder erholt. Die Masse der Medulla ist im Leben fast flüssig, und auch der leiseste Druck verschobener Knochenteile wird eine Trennung der Kontinuität bewirken. Daß es Lähmungen gibt, die zurückgehen, ist zur Genüge bekannt. In diesen Fällen entsteht die Kompression jedoch entweder durch einen Bluterguß, der sich allmählich resorbiert, oder durch Ödem.

Wir haben bei einer großen Anzahl von Wirbelbrüchen mit Lähmungen, die eingingen, die Autopsie machen lassen, um die Frage nach den Aussichten eines operativen Eingriffs möglichst zu klären. Es fand sich in allen Fällen eine völlige Durchtrennung des Rückenmarks, manchmal war der lang ausgezogene Schlauch der Meningen leer oder mit fast flüssigen Trümmern an der Kompressionsstelle angefüllt. Oder in älteren Fällen fand sich eine lang ausgezogene strangförmige Narbe. Auf Grund der anatomischen Erfahrungen

haben wir auf die operative Behandlung der Paraplegien völlig verzichtet, ebenso auf mehr oder weniger gewaltsame Extension oder Reklination. Und trotz dieser Passivität sind in einer ganzen Reihe von Fällen die Lähmungen teilweise oder sogar gänzlich zurückgegangen. Ein vom Nabel abwärts mit Einschluß von Blase und Mastdarm völlig gelähmter Mann wurde völlig wieder gesund. Wäre bei ihm eine Laminektomie gemacht worden, so wäre er ein Glanzfall operativen Erfolges.

Es ist sehr schwer, in den Lähmungen eine Gesetzmäßigkeit aufzuzeigen. Die gefährdetsten Punkte sind wohl die Blase und der Peroneus; jedenfalls bleiben bei allgemeinem Rückgang der Erscheinungen hier am leichtesten Reste. Aber auch die „Reithosenlähmung" bleibt übrig, Ungleichmäßigkeit der Patellarreflexe, mehr oder weniger spastischer Gang, Impotenz. Merkwürdig ist, daß die Lähmungen zunächst schlaff sind mit erloschenen Reflexen, und daß die Spasmen mit erhöhten Reflexen sich erst allmählich zu entwickeln pflegen. Ganz verschieden ist das Verhalten der Blase. Bei manchen Patienten muß monatelang ein Dauerkatheter liegen, da keine Möglichkeit anderweitiger Entleerung sich einstellt. Bei anderen ist sehr bald der Zustand erreicht, daß die volle Blase manuell ausgedrückt werden kann. Auch die Empfindlichkeit der Harnwege gegen Infektion schwankt sehr. Der Infekt bleibt wohl niemals ganz aus, hält sich doch aber bisweilen in erträglichen Grenzen. In anderen Fällen ist sehr bald der ganze Komplex der Urosepsis mit Steinbildungen in beiden Nieren und schweren pyelitischen Anfällen erreicht, die besonders wegen der wütenden Schmerzen gefürchtet sind. Die aufsteigende Infektion der Harnwege stellt den überwiegenden Anteil der tödlich verlaufenden Fälle.

Auch vom Darm aus kommen schwere Störungen vor. Der Stuhlgang ist fast immer erschwert, die Regulierung der Verdauung bildet ein besonders schwieriges Kapitel der sehr schweren Pflege. Bei hochsitzender Lähmung und ausgefallener Bauchpresse kann die manuelle Ausräumung des Mastdarms die einzige Möglichkeit der Entleerung sein. Daneben aber gibt es Krisen, die für den Patienten sehr qualvoll sind, und Zustände von Meteorismus, die uns in einem Falle zur Anlegung von Darmfisteln zwangen.

Der Decubitus droht bei der Anästhesie der gedrückten Körperteile immer in nächster Nähe und beansprucht die ganze Aufmerksamkeit des Pflegepersonals. Der Verbrauch von Wäsche und Verbandstoffen kann ins Ungeheure wachsen. Der Zustand eines Paraplegikers wird ein Maßstab für die Tüchtigkeit einer Stationsschwester sein. Schwer zu bekämpfen sind die Neuralgien, die lancinierenden Schmerzen, die den Patienten oft sehr peinigen. Ebenso kann die Schlaflosigkeit sehr qualvoll sein. Das Haushalten mit Opiaten und Schlafmitteln wird sehr schwierig; nicht selten sind bis zum Tode phantastische Dosen erreicht.

Chirurgisch haben wir von aktiver Therapie wenig oder nichts zu erwarten. Daß wir uns zu einer primären Laminektomie nicht entschließen können, war gesagt. Dagegen ist man manchmal gezwungen, aus anderen Indikationen palliativ zu operieren. Abgesehen von der erwähnten Kolostomie haben wir in einem Falle mit hochsitzender Lähmung und quälendem Singultus, der den Mann Tag und Nacht nicht einen Augenblick zur Ruhe oder gar zum Schlafen

kommen ließ, die doppelseitige Phrenikotomie ausgeführt. Er war die wenigen Tage bis zu seinem Tode zufrieden und dankbar. Einmal wurde wegen unerträglicher Neuralgien in beiden Beinen eine Wurzelresektion ausgeführt. Die Operation gestaltete sich außerordentlich schwierig. Die Wirbelbögen waren deformiert und verdickt, gegeneinander nicht abgrenzbar, der Wirbelkanal teilweise verlegt, die Dura fest mit dem Knochen verbacken. Dazu war die Blutung ganz ungewöhnlich stark, die Orientierung fast unmöglich. Die Veränderungen betrafen nicht nur die Bruchstelle, sondern erstreckten sich weit nach aufwärts. Noch vor Abschluß der sehr langwierigen Operation trat der Tod ein.

In einem anderen Falle bestanden ebenfalls heftigste Neuralgien. Es wurde eine Lumbalanästhesie angelegt, welche die Schmerzen verschwinden ließ. Eine Stunde später wurden 12 $cm^3$ 96%igen Alkohols in den Wirbelkanal eingespritzt, um das Rückenmark ganz zu zerstören. Die Prozedur wurde nach 5 Tagen noch einmal wiederholt. Die Schmerzen und die Spasmen blieben fort, der Kranke war wesentlich zufriedener. Die scharfe Durchtrennung der Hinterstränge haben wir noch nicht ausgeführt, haben es aber im gegebenen Falle vor und halten die Operation für aussichtsreich.

Die von *Wilms* empfohlene Amputation beider Oberschenkel ist ohne Zweifel richtig gedacht und geeignet, den Verletzten gewisse Erleichterungen zu bringen. Wir haben uns noch nicht entschließen können, einen solchen Vorschlag zu machen, würden aber zu dem Eingriff bereit sein, falls von seiten des Verletzten der Wunsch ausgesprochen wird.

Von der Extension am Kopf mit *Glisson*scher Schwinge und an den Beinen mit Streckverbänden wurde ein überzeugender Erfolg nicht gesehen; es sind deshalb derartige Versuche später unterblieben, zumal sie den Patienten sehr quälen. Sind die Lähmungen reparabel, so gehen sie auch ohne diese Maßnahmen zurück.

Die Mehrzahl der Paraplegiker stirbt in den ersten Wochen oder Monaten, meist von seiten der Harnwege. Es ist schwer zu sagen, warum eine kleine Gruppe am Leben bleibt und sogar außer Gefahr scheint, sobald ein gewisses kritisches Stadium überwunden ist. Die pyelitischen Anfälle werden seltener, die Entleerungen von Stuhl und Urin regeln sich irgendwie, der Verletzte lernt es, seine Reste von Motilität auf die bestmögliche Weise zu verwerten. Ein Teil dieser Kranken bleibt im Krankenhaus, einige lassen sich in häusliche Pflege verlegen. In beiden Fällen ist die Stellung eines Selbstfahrers notwendig, in welchem sich einige wenige — u. zw. auf eigene Kosten ohne Mithilfe des Versicherungsträgers — einen Motor einbauen lassen. Die meisten begnügen sich mit der Fortbewegung durch Handbetrieb. Einer wird durch einen Hund unterstützt. Alle beziehen eine Rente von 100%. Wenn auch theoretisch eine gewisse Möglichkeit des Erwerbs im Sitzen besteht, so wird man diesen Verletzten eine nutzbringende Betätigung billigerweise nicht zumuten können. Hin und wieder treibt einer einen kleinen Straßenhandel in seinem Selbstfahrer.

Bei den völlig Gelähmten ist außerdem das Pflegegeld zu gewähren, das seit dem 14. Juli 1925 an die Stelle der Hilfslosenrente getreten ist. Dies Pflegegeld ist nicht wie die Rente und wie die frühere Hilfslosenzulage nach 100 Sätzen gestaffelt, sondern es ist gedacht als Ersatz für baren Aufwand an pflegende

Personen und ist dementsprechend auf 25—75 RM. bemessen. Es wird dann bewilligt, „wenn der Verletzte, wenn auch nicht dauernd, so doch in regelmäßiger Wiederkehr für zahlreiche Verrichtungen des täglichen Lebens fremder Hilfe bedarf". Diese Voraussetzung wird beim komplett Gelähmten in der Regel gegeben sein. Es werden im Durchschnitt 50 RM. im Monat ausgeworfen; bei Decubitalgeschwüren oder besonders hohem Wäscheverbrauch durch Inkontinenz kann die Summe bis auf 75 RM. erhöht werden.

Die leichteren Lähmungen verlangen zum Teil eine besonders sorgfältige Behandlung. Peroneusschiene, Urinal, Schienenhülsenapparate kommen in Frage. Die Höhe der Rente wird im Einvernehmen zwischen Neurologen und Chirurgen bestimmt, die Möglichkeiten der Beschäftigung sind eingehend zu prüfen, Berufsberatung und Berufsfürsorge treten in ihr Recht. Krücken sind niemals zu gewähren, im Notfall *Teufel*sche Gehbänkchen und so selten wie möglich der Selbstfahrer.

Im Gegensatz zu den Lähmungsfällen mit ihren bedrückenden Resultaten ist die Behandlung der einfachen Wirbelfrakturen dankbar und aussichtsreich. Zunächst ist der Irrtum zu bekämpfen, daß Menschen mit einem frischen Bruch der Wirbelsäule in besonderer Gefahr wären, noch nachträglich von Lähmungen befallen zu werden. Der Transport dieser Verletzten gilt für bedenklich, jeder Lagewechsel im Bett soll eine erneute Bedrohung bedeuten. Tatsächlich werden solche nachträglichen Lähmungen nicht beobachtet, und sie sind auch kaum vorstellbar. Wir sehen wohl Menschen mit einer Wirbelsäule, die an der Bruchstelle völlig beweglich ist, bei denen beide Körperhälften keine feste knöcherne Verbindung mehr aufweisen. Diese Menschen sind aber tot oder sterbend. Beim Lebenden, der eine Wirbelfraktur erlitten hat, ist der Bruch so fest eingekeilt, daß eine Lösung und nachträgliche Verschiebung nur durch ziemlich grobe Gewalt vorstellbar ist. Ist der Bruchmechanismus zum Stillstand gekommen, ehe eine Läsion des Rückenmarks und damit die Lähmung eintrat, so kann dieser Zustand als sehr dauerhaft gelten; die Einkeilung ist fest genug, um eine zufällige Lösung zu verhindern. Der Kranke kann nach wenigen Tagen bereits umgebettet werden, er wird zur Hautpflege auf die Seite gelegt, die Rückenmuskulatur wird mit Ende der ersten Woche schon vorsichtig massiert. Vier Wochen lang bleibt der Patient auf harter Matratze in flacher Rückenlage. Die *Glisson*sche Schwinge wird nicht verwendet, ebensowenig die Reklination etwa mit der *Rauchfuss*schen Schwebe. Die Einkeilung soll ja gar nicht beseitigt werden. Und wenn sie auch bei stärkerer Zusammenstauchung eine Gibbusbildung bedingt, so kann dieser Fehler in Kauf genommen werden. Die Festigung durch die Einkeilung ist wichtiger. In der 5. bis 6. Woche richtet sich der Verletzte im Bett auf, in der 7. verläßt er das Bett und beginnt mit vorsichtiger Medico-Mechanik. Die Massage wird die ganze Zeit über fortgesetzt. Je nach den häuslichen Verhältnissen kann im 3. bis 5. Monat die Entlassung erfolgen, im Laufe des 5. Monats geht der Verletzte an die Arbeit. Diese soll einer Einbuße an Erwerbsfähigkeit von anfangs 50% im Durchschnitt entsprechen. Mit Ende des ersten Jahres beträgt die Rente 20—40%, mit Eintritt der Dauerrente 10—20%. In einer großen Reihe von Fällen kann nach 4—5 Jahren die Rente eingestellt werden, die Leute sind wieder voll erwerbsfähig. Wir kennen eine

ganze Reihe von Bergleuten, die mit einem Wirbelbruch wieder vor Kohle als Hauer tätig sind.

Vom Gipsbett wird niemals Gebrauch gemacht, vom Korsett ebensowenig. Es ist nicht richtig, daß die Heilung des gebrochenen Wirbels anders vor sich geht wie am übrigen Skelett. Die verhältnismäßig große Masse des zerbrochenen und eingekeilten Körpers bietet sogar besonders günstige Heilungsverhältnisse. Und da niemand daran denkt, einer Extremität mit einer geheilten Fraktur für Monate oder Jahre einen Stützapparat zu geben, so besteht auch an der Wirbelsäule keine Veranlassung dafür. Eine längere Ruhigstellung und Entlastung eines so komplizierten Apparates, wie es die Wirbelsäule ist, wird sogar das Gegenteil bewirken. Je besser das Korsett sitzt, desto schwerer wird der Knochen und der Muskelapparat atrophieren, die Wirbelsäule wird immer ungeeigneter, ihre Funktion auszuüben. Im Ruhrkohlenrevier gibt es so gut wie keine Korsetts mehr, da schon mein Vorgänger seit vielen Jahren keine mehr verordnet hat. Und obgleich über tausend sorgfältig beobachtete Wirbelbrüche in dauernder Kontrolle der Untersuchungsstellen stehen, ist kein Fall einer traumatischen Spondylitis zur Beobachtung gekommen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß das Korsett durch Atrophierung der Wirbelsäule die „*Kümmel*sche Krankheit", die verhindert werden soll, geradezu hervorruft, und daß das Leiden also vielleicht direkt als Korsettkrankheit aufgefaßt werden darf. Ebensowenig haben wir von der sog. „Insufficientia vertebrae" je etwas gesehen.

Ist einmal ein Korsett verordnet, so liegen die Dinge sehr viel ungünstiger. Abgesehen von der Rückenmarksverletzung ist das Korsett die bedenklichste Komplikation des Wirbelbruches. Die Abgewöhnung ist meist sehr schwierig, die Wirbelsäule hat ihre Funktion zum großen Teil an den Stützapparat abgegeben, und die Menschen sind tatsächlich für lange Zeit nicht in der Lage, ohne Korsett zu existieren und vor allem zu arbeiten. Außerdem hat sich gewöhnlich ein starkes Krankheits- und Gebrechlichkeitsbewußtsein eingenistet, das sehr schwer zu bekämpfen ist.

Im Gegensatz zu den Körperbrüchen sind die Frakturen von Bogen- und Fortsätzen selten. Noch am häufigsten brechen die Querfortsätze, u. zw. entweder als Nebenverletzung bei den Brüchen des Wirbelkörpers oder als selbständige Fraktur. Im wesentlichen sind es Rißbrüche durch starkes Anspannen der Rückenstrecker bei schwerer körperlicher Anstrengung oder bei Abwehr gegen stumpfe Gewalt, welche auf den Rücken wirkt. Falls Frakturen auf direktem Wege vorkommen sollten, wie behauptet wird, so sind sie jedenfalls sehr selten. Diagnostisch wichtig ist die Schmerzhaftigkeit seitlicher Körperbewegungen, u. zw. die Beugung nach der unverletzten Seite. Das Röntgenbild läßt keinen Zweifel an der Verletzung. Doch ist beim 1. Lendenwirbel daran zu denken, daß es artikulierte Querfortsätze gibt, Übergänge zur Lendenrippe. Bei sorgfältiger Beobachtung ist der Gelenkspalt von einer Bruchlinie gut zu unterscheiden. Auch der schneidende Schatten des Psoasrandes kann zu fehlerhafter Diagnose eines Abbruches führen. Eine besondere Behandlung ist nicht nötig, Bettruhe von 10—14 Tagen genügt, von Anfang an Massage und vorsichtige Gymnastik, Krankfeiern für 6—8 Wochen, dann Arbeitsaufnahme, vielleicht in etwas beschränktem Umfange.

Die Dornfortsätze brechen nur sehr selten, u. zw. entweder durch direkte Gewalt oder durch Überstreckung der Wirbelsäule. Die Fraktur ist auch im Röntgenbild nicht ganz leicht darzustellen. Eine Therapie verlangt sie nicht.

Die Luxationen der Wirbelsäule kommen als reine Verrenkungen der kleinen Gelenke vor. Grobe Verschiebungen der ganzen Wirbel gegeneinander finden wir nur bei schweren Frakturen oder wenigstens Zerreißung der Bandscheibe. Die isolierte Luxation der kleinen Gelenke betrifft sowohl die Halswirbelsäule wie die Lendenwirbelsäule. Meist ist die Verletzung einseitig, u. zw. entweder vollständig bis zur völligen Entgleisung und Verhakung der beiden Gelenkanteile, oder es besteht eine Subluxation, die Gelenkkörper sind nur aufeinander aufgesetzt und verklemmt. Im Mechanismus spielt neben der Beugung die Rotation eine Rolle. Diagnostisch wichtig ist außer dem Röntgenbild die Schiefhaltung des Kopfes, die absolute Bewegungssperre, die Stufenbildung in der Reihe der Dornfortsätze. Zu erstreben ist therapeutisch die Reposition, die bei frischen Fällen und in tiefer Narkose meist gelingen wird. Der Eingriff ist bei der Nähe des Rückenmarks nicht gefahrlos. Die doppelseitige Luxation ohne schwere Nebenverletzungen ist eine extreme Seltenheit.

Die akuten Entzündungen bilden im wesentlichen eine Teilerscheinung der Staphylokokken-Osteomyelitis oder des Typhus. Streptokokken und Pneumokokken werden sehr viel seltener gefunden. Körper und Bögen können beteiligt sein. Die Nachbarschaft des Wirbelkanals wie auch des Mediastinums und schließlich der Brust- und Bauchhöhle ist von wesentlicher Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung. Die starke Schmerzhaftigkeit der Wirbelsäule bietet das erste Verdachtsmoment. Ist das Grundleiden bekannt, wie beim Typhus oder einer multiplen Osteomyelitis, dann wird die Diagnose nicht schwer sein; ist es der erste Herd einer akuten Osteomyelitis, so kann die Entscheidung Schwierigkeiten machen. Die Abscedierung tritt in Erscheinung in der Gegend der Dornfortsätze, wenn der Herd weit rückwärts im Bogenanteil lokalisiert ist. Sind die Körper betroffen, so kann der Eiter bei hohem Sitz in der Rückwand des Pharynx erscheinen, bei tiefem im Verlauf des Psoas. Häufig bleibt der Absceß unauffindbar in der Tiefe, und es hängt von der Virulenz der Keime ab, ob der Herd lokalisiert bleibt und schließlich in langer Rekonvaleszenz vernarbt, oder ob er auf die Nachbarschaft übergreift. Ruhigstellung der entzündeten Wirbelsäule, Entleerung des Eiters, wo er sich zeigt, und Behandlung des Grundleidens — viel mehr wird therapeutisch nicht zu erreichen sein.

Die chronisch entzündlichen Veränderungen der Wirbelsäule führen in der Literatur eine ganze Reihe von Autorennamen, die sämtlich entbehrlich sind. Es handelt sich durchweg um chronisch deformierende Prozesse entweder an den kleinen Wirbelgelenken oder an den Verbindungen der Wirbelkörper gegeneinander, also an den Rändern der Bandscheiben. Es kann zu spangenförmigen Ausziehungen, zu Zackenbildungen, schließlich zu knöcherner Verbindung der einzelnen Wirbel gegeneinander kommen, die Säule wird zu einem festen Stab. Da das übrige Skelett sich in mehr oder weniger großem Umfange an dem Prozeß beteiligt, so wird der Zustand allmählich sehr schwer zu ertragen sein, zumal zu den Bewegungsstörungen sehr häufig die heftigsten Schmerzen hinzutreten.

Diagnostisch spielt das Röntgenbild eine beherrschende Rolle, besonders im Anfang des Leidens. Die Wirbel verändern ihre Form, bekommen Zacken und Brücken, überhängende Kanten, die Ecken der Röntgenschatten erscheinen lang ausgezogen. Die Wirbelkörper nehmen die Form der „Fischwirbel" an. Später greifen die Spangen über die Zwischenwirbelscheiben hinweg, es entsteht das Bild der „Flämischen Säule".

Therapeutisch kommen leider neben der allgemeinen Behandlung des Rheumatismus und der Herausnahme des Patienten aus seiner vielleicht schädlichen Umgebung oder seinen unzuträglichen Arbeitsbedingungen im wesentlichen nur negative Gesichtspunkte in Frage. Auch hier ist wie beim Wirbelbruch das Korsett sehr bedenklich. Fixation und Entlastung können den Prozeß nicht aufhalten und fügen nur eine neue Schädigung hinzu. Will man in verzweifelten Fällen vom Stützapparat Gebrauch machen, so sei man sich darüber klar, daß es sich um eine palliative Maßnahme mit erheblichen Schattenseiten handelt.

In gutachtlicher Beziehung begegnen wir ernsten Schwierigkeiten. Die Entstehung der Spondylarthritis deformans durch einen Unfall wird wohl kaum zur Diskussion gestellt werden. Wohl aber kann die Verschlimmerung zu erwägen sein. Für diesen Fall muß daran festgehalten werden, daß eine erhebliche Schädigung des Körpers vorgelegen haben muß, daß die Wirbelsäule tatsächlich betroffen gewesen ist, und daß sich die Verschlimmerung in überzeugendem zeitlichen Zusammenhang an den Unfall angeschlossen hat. Es ist überhaupt sehr schwierig, in Fragen der Arthritis deformans jeder Gestalt zu einem gerechten ärztlichen Urteil zu kommen. Aber gerade an der Wirbelsäule wird zu häufig der Fehler gemacht, daß die Verschlimmerung ohne ernsthafte Kritik anerkannt wird. Eine leichte Erschütterung des Körpers, die weit zurückliegt, ein Stoß gegen eine Extremität wird angeschuldigt und oft genug vom Arzt als Ursache bestätigt.

Die Spondylitis tuberculosa verläuft anatomisch wie jede andere Knochentuberkulose. Die charakteristischen Erscheinungen des Krankheitsbildes kommen zu stande durch die Senkungsabscesse und durch die Beteiligung des Rückenmarks infolge Zusammensinkens des zerstörten Wirbels. Die Einschmelzung des cariösen Wirbelkörpers führt zur Produktion sehr erheblicher Flüssigkeitsmengen, die am Ligamentum longitudinale anterius einen festen Widerstand finden und an diesem Bande entlang den Ausweg suchen. Sie geraten dabei unter die Fascie des Psoas, folgen diesem Muskel durch das Becken und erscheinen nach Passierung der Lacuna musculorum unterhalb des Leistenbandes im *Scarpa*schen Dreieck. Von hier können sie in Anlehnung an die großen Gefäße durch den Adduktorenschlitz zur Kniekehle gelangen oder sogar in den Raum vor der Achillessehne. Bei Sitz des Herdes in der Halswirbelsäule findet man den Absceß mitunter an der hinteren Rachenwand, wo er als flache fluktuierende Geschwulst erscheint.

Die Beteiligung des Rückenmarks kann dadurch zu stande kommen, daß Sekretmassen im Wirbelkanal eine Kompression bewirken, oder daß ein Übergreifen auf die Medullarhäute das Rückenmark beeinträchtigt, oder schließlich — und dieser Mechanismus ist der häufigste —, ein cariöser Wirbel bricht ein,

es kommt zur Spontanfraktur, zur plötzlichen Gibbusbildung und damit zur mechanischen Verengerung des Wirbelkanals. Die Verhältnisse sind genau die gleichen wie bei der traumatischen Fraktur mit Lähmungen. Auch der Verlauf wird mitunter sehr ähnlich sein mit plötzlichem Beginn, wobei die Frage des ursächlichen Zusammenhanges mit einem Unfall schwer zu entscheiden sein kann. Oder aber, die Lähmungen treten ganz allmählich auf, wenn der kranke Wirbel ganz langsam zusammensintert. Meist sind dann Wurzelsymptome, Gürtelschmerzen, die ersten Anzeichen.

Abgesehen von den beiden wichtigen Komplikationen kann die Diagnose der Spondylitis selbst sehr schwierig sein. Neben den allgemeinen Zeichen der Tuberkulose — Fieber, Gewichtsabnahme, körperlicher Verfall, bei Kindern Verstimmung, Unlust zum Spielen — können die Lokalerscheinungen sehr unsicher und wenig charakteristisch sein. Schmerzen an dem erkrankten Wirbel, Klopfempfindlichkeit, Stauchungsschmerz, partielle Fixation der Wirbelsäule, Gefühl der Unsicherheit und Haltlosigkeit im Rücken; die Kinder „klettern" mit den Händen an den Oberschenkeln, wenn sie sich aus gebückter Stellung aufrichten. Hier und da zeigt eine sonstige Tuberkulose an Drüsen, Lungen oder anderen Knochen und Gelenken den richtigen Weg. Das Röntgenbild läßt die Wirbelcaries manchmal frühzeitig erkennen, die Höhlenbildung im Knochen, umschriebene Herde, Kalkarmut und verwaschene Strukturzeichnung bis zu völliger Zerstörung der Form. Wichtig in der Differentialdiagnose gegen die traumatische Fraktur ist die Beobachtung, daß bei dieser die Zwischenwirbelscheibe erhalten bleibt, bei der Tuberkulose dagegen meist zu grunde geht.

Die Behandlung ist immer schwierig, bei Erwachsenen undankbar, bei Kindern nicht aussichtslos. Neben allgemeiner Therapie der Tuberkulose kommt lokal in erster Linie die Ruhigstellung in Frage. Das Gipsbett und später das Korsett treten in ihre Rechte. Die Behandlung dauert viele Monate, häufig Jahre. Bei Lähmungen, besonders bei langsam auftretenden, soll der Versuch einer Entlastung durch Distraktion gemacht werden; am Kopf *Glisson*sche Schwinge, Gegenextension durch Hochstellen des Bettes mit dem Kopfende oder durch Streckverbände an beiden Beinen. Senkungsabscesse werden durch Punktion entleert und mit Jodoform-Glycerin gefüllt, Spaltungen sind zu vermeiden. Fistelbildungen mit der immer hinzutretenden Mischinfektion sind lebensbedrohende Komplikationen.

Der Gedanke von *Henle*, die verlorengegangene Festigkeit der Wirbelsäule durch einen von der Tibia überpflanzten Knochenspan zu ersetzen, ist ernstlich in Erwägung zu ziehen. Die Resultate sind sehr ermutigend. Auch die Anwesenheit von Senkungsabscessen ist keine Gegenindikation, sofern nur die Operation nicht zu einer Eröffnung des Abscesses führt.

Die Lues der Wirbelsäule ist sehr selten, die Differentialdiagnose gegen eine Tuberkulose kann schwer sein. Abgesehen von der Serumdiagnose läßt sich soviel sagen, daß bei der Lues die Zerstörung im Vordergrunde steht vor der Abscedierung. Anderseits gibt es aber auch Tuberkulosen ohne Absceß. Wichtig ist vor allem, daß man in unklaren Fällen an die Möglichkeit der syphilitischen Erkrankung denkt.

Auch die Aktinomykose ist selten. Die bekannten harten Infiltrate oder gar die Körner im Eiter zeigen den richtigen Weg. Therapeutisch wird die Kombination innerer Joddarreichung mit Röntgenbestrahlung für wirksam gehalten.

Von Tumoren sind zahlenmäßig wichtig nur die sekundären Carcinome. Mamma und Prostata sind als Primärkrebse bevorzugt. Im Vordergrunde stehen Wurzelsymptome, Neuralgien, die häufig Gürtelform annehmen, lancinierende Schmerzen. Später kann nach Zerstörung des Wirbelkörpers das Bild der Spontanfraktur und der Paraplegie auftreten. Diagnostisch wichtig Anamnese und Röntgenbild. Therapeutisch kommen nur palliative Maßnahmen in Frage.

Die Mißbildungen der Wirbelsäule spielen eine wichtige Rolle in der Pathologie des Skeletts. Im wesentlichen handelt es sich um Entwicklungshemmungen: Spalten, die sich schließen sollen, bleiben offen, und so kommen die Bilder der Spina bifida in all ihren Variationen zu stande. Hat das Ausbleiben des Schlusses sowohl das Markrohr wie auch die äußere Bedeckung getroffen, so liegt im unteren Teil der Lendenwirbelsäule die offene Medullarrinne zutage. Der Zustand führt sehr schnell zu Infektion und damit zum Tode. Da das Rückenmark gewöhnlich unvollständig angelegt ist, und somit Lähmungen bestehen, und da sehr häufig noch andere schwere Defekte vorhanden sind, so wird man sich mit diesem Ausgang abfinden.

In anderen Fällen kommen die Abkömmlinge des inneren und des äußeren Keimblattes zum Schluß, das Rückenmark bildet in normaler Weise das Rohr, die Haut schließt sich. Jedoch das mittlere Keimblatt findet den Schluß nicht, der Knochen bleibt offen, und durch den Spalt drängen sich subcutan Teile der erweiterten Rückenmarkshäute und auch des Markes selbst hindurch. Oberhalb des Kreuzbeins findet sich eine durchscheinende Geschwulst mit oder ohne Nervensubstanz in ihrer Wand, mit oder ohne Lähmungen.

Schließlich kann die Spaltbildung das Skelett betreffen, ohne daß sich der Inhalt des Wirbelkanals herausdrängt. Die Spina bifida occulta ist mit Sicherheit nur im Röntgenbilde erkennbar. Eine lokale Behaarung der Kreuzgegend und gewisse Störungen im muskulären Gleichgewicht der unteren Extremität, etwa ein Hohlfuß, legen den Verdacht nahe.

Die einzige aussichtsreiche Behandlung ist die Radikaloperation, die Abtragung des Sackes unter Schonung der etwa in seiner Wand enthaltenen nervösen Elemente und Deckung des Defektes durch Plastiken aus der Nachbarschaft. Bei der Spina bifida occulta kommt eine Behandlung der Spaltbildung nicht in Frage.

Die Verkrümmungen der Wirbelsäule sind zum Teil Übertreibungen physiologischer Formen. Die normale Kyphose der Brustwirbelsäule kann zum Arbeitsbuckel ausarten, die Lordose der Lendenwirbelsäule nimmt pathologische Grade an, besonders als sekundäre Veränderung, z. B. bei der congenitalen Hüftluxation oder der Coxa vara.

Die wichtigste und häufigste Verkrümmung ist die nach der Seite, die Skoliose. Morphologisch handelt es sich um die Darstellung einer S-Form, der Krümmung steht eine Gegenkrümmung nach der anderen Seite gegenüber. Als Ursache kommen statische Momente in Frage, der Kopf soll über der Mitte

der queren Beckenachse bleiben, der Schwerpunkt des Körpers nicht seitlich verschoben werden, die quere Augenachse soll ihre horizontale Orientierung behalten. Zu dieser s-förmigen Verbiegung tritt eine Drehbewegung, die Wirbelsäule rotiert um ihre Längsachse, u. zw. immer so, daß die Körper auf dem längeren Radius liegen gegenüber den Dornen. Markiert man sich auf der Haut die s-förmige Linie der Dornfortsätze, so liegen die Körper in jeder Biegung nach der Seite der Konvexität verschoben. Die Skoliose der Wirbelkörper ist also immer schwerer als die der Dornfortsätze. Die Ursache dieser Drehung ist darin zu suchen, daß bei einer Verkürzung der Wirbelsäule durch Druck in der Längsrichtung die hinteren Teile der Säule, also die Bögen mit den Fortsätzen, mehr Spielraum haben und später einander ausweichen als die Körper, die fest und eng aufeinander sitzen und bei zunehmendem Druck früher und ausgiebiger ausweichen müssen. Die Ebene, welche durch die Mitte eines Wirbelkörpers sagittal zum Dornfortsatz verläuft, liegt also nur bei den Wirbeln in der Richtung der Pfeilnaht, welche sich auf den Kreuzungspunkten der Skoliose mit der gedachten Mittellinie des Rückens befinden, den „Interferenz-Wirbeln". Bei den andern verläuft diese Ebene schräg, u. zw. zeigt sie in der Richtung von vorn nach hinten in die Konkavität der Skoliosenkurve. Die größte Abweichung von der Pfeilnaht findet sich bei den Wirbeln, welche die Scheitel der Krümmungen bilden.

Die Verbiegung bedingt gewisse Deformitäten: ein Schiefstand der Schultern, eine Asymmetrie des Taillendreiecks, ein Heraustreten der einen Hüfte. Die Drehung der Wirbelsäule hat andere Erscheinungen zur Folge; der rotierende Wirbel nimmt die ansetzenden Rippen mit, diese fallen dadurch mit ihrem Abgang von der Wirbelsäule aus der Frontalebene heraus, u. zw. dreht auf der konvexen Seite die Rippe nach hinten, auf der konkaven nach vorn. So entsteht eine schräge Verziehung des Thoraxquerschnittes mit einem hinteren Rippenbuckel auf der konvexen und einem vorderen Buckel auf der konkaven Seite.

Das klinische Bild ist in seiner ausgesprochenen Form somit sehr deutlich. Schwieriger sind die Anfangsstadien zu beurteilen. Es besteht häufig zunächst eine „unsichere Haltung", eine „alternierende Skoliose"; die Kinder stehen schief, manchmal an verschiedenen Untersuchungstagen nach verschiedener Seite. Die Skoliose ist bequem ausgleichbar. Erst allmählich fixiert sie sich zum zweiten Stadium, um schließlich im dritten Stadium grundlegende Umbauten der Wirbelsäule zu verursachen. Die knöcherne Form der Wirbel, der Rippen und weiterhin des Brustbeins und des Beckens wird irreparabel verändert.

Die Behandlung wird im Anfang die unsichere und schiefe Haltung zu bekämpfen haben. Kräftigung der Rückenmuskulatur durch besonderes „Haltungsturnen", vernünftig dosierter Sport, Vermeidung von Überanstrengung, in erster Linie von einseitiger, unsymmetrischer Belastung der Wirbelsäule. Fixiert sich die Skoliose, so hat eine fachärztliche orthopädische Behandlung einzusetzen, die ein sehr großes Können voraussetzt. Geradehalter sind zu vermeiden, Korsetts für die schwersten Fälle vorbehalten. Der Stützapparat bedeutet den Verzicht auf funktionelle Behandlung.

# Die Therapie der Gonorrhöe.

Von Prof. Dr. **Rudolf Habermann** und Dr. **Gustav Hopf.**
(Universitäts-Hautklinik Hamburg, Direktor Prof. Mulzer.)

Die Behandlung und Heilung der Gonorrhöe bietet noch recht erhebliche Schwierigkeiten. Diese Erkrankung ist außerordentlich vielseitig und kann uns immer wieder mit unangenehmen Zwischenfällen überraschen, so daß wir nie eines glatten und, wie wir wünschten, „normalen" Behandlungsverlaufes sicher sein können. Manche Autoren sprechen auch heute noch von einer Unheilbarkeit der Gonorrhöe, speziell der des Weibes, und es gibt sicherlich Fälle, in denen die Heilung lange auf sich warten läßt. Anderseits gibt es zweifellos eine spontane Ausheilung der Gonorrhöe, aber aus dieser doch recht unsicheren Aussicht auf die Überflüssigkeit und Unwirksamkeit aktiver therapeutischer Maßnahmen zu schließen und etwa anzunehmen, daß eine erst nach langer Behandlungsdauer ausgeheilte Gonorrhöe ohne aktive Beeinflussung in derselben Zeit geheilt wäre, wäre ein Trugschluß. Wir dürfen auch nicht vergessen, daß solche Fälle durchaus in der Minderzahl sind. Für die weit überwiegende Mehrzahl führt die kunstgerechte Behandlung in kurzer Zeit zur Heilung.

Ein anderer Fehlschluß ist es selbstverständlich, wenn man, wie es gelegentlich geschieht, aus der mitunter bestehenden Schwierigkeit und Unsicherheit, die chronische Gonorrhöe einer Frau zu diagnostizieren — eine Schwierigkeit, die häufig auf mangelhafte Technik bei Anfertigung der Abstriche und Vernachlässigung der Provokationsmethoden zurückzuführen ist — sich auch für die Therapie zu pessimistischen Schlüssen verleiten läßt. Bei diesen Fällen, in denen die chronisch gewordene Gonorrhöe so schwer zu diagnostizieren ist, ist dies meist gerade die Folge fehlender oder ungenügender Behandlung. Es ist nicht gerechtfertigt, anzunehmen, daß, weil gelegentlich Gonokokken bei einer bestehenden Gonorrhöe nicht ohneweiters nachzuweisen sind, nun auch umgekehrt bei Fehlen von Erscheinungen nach einer gründlich behandelten und mit allen zu Gebote stehenden Hilfsmitteln nachuntersuchten Gonorrhöe das Vorhandensein versteckter Gonokokken zu befürchten wäre.

Daß die Konstitution, speziell die nervöse Konstitution, beim Verlauf der Gonorrhöe mit eine Rolle spielt, trotzdem z. B. bei der reinen Schleimhautgonorrhöe meist keine Allgemeinreaktion — keine oder nur schwache Komplementablenkung — besteht, liegt nahe, wenn man bedenkt, in welch engen Beziehungen der Urogenitaltractus zum autonomen Nerven-

system steht (*Hecht*). Menschen vom neuropathischen Typ sind nach unseren Eindrücken besonders stark zu Komplikationen disponiert. Neben rein mechanischen Momenten spielt ja sicherlich die Reaktion auf die Entzündung, Reflexkrämpfe des Sphincters, Tenesmen und antiperistaltische Bewegungen in den Funikeln für die Entstehung jener eine wichtige Rolle. *Saigrajeff* und *Linde* wollen auch gewisse Beziehungen zwischen Konstitution und Inkubationsdauer der Gonorrhöe gefunden haben.

Zu den bevorzugten, lokal anzuwendenden Heilmitteln der Gonorrhöe gehören seit langem die Silbersalze, deren Wirkungsweise aber erst durch die Entdeckung des Gonokokkus durch *Neisser* und die daran anschließenden experimentellen Untersuchungen theoretisch fundiert worden ist.

Seitdem *Neisser* und *Jadassohn* die Verwendung der Silberlösungen, die schon vor Kenntnis der Gonokokken viel benutzt wurden, experimentell begründet haben, ist die Spritz- und Spülbehandlung zum Grundstock jeder Gonorrhöetherapie geworden. Es war ein beinahe allgemein anerkanntes Dogma, daß die gonokokkocide Wirkung des Silbers zur Heilung der Gonorrhöe unentbehrlich sei. In einer Unzahl von Präparaten, mit denen die chemische Industrie den Markt überschwemmt, hat man immer wieder versucht, die Silberverbindungen zu modifizieren, um geringere Gewebsschädigungen und größere Tiefenwirkungen zu erreichen. Daß keines dieser Präparate einen überragenden Effekt hat, sieht man schon daraus, daß immer wieder Bedürfnis nach neuen besteht.

Mit den Silber-Eiweiß-Verbindungen vermied man ja bis zu einem gewissen Grade die schleimhautschädigenden Eigenschaften des Argentum nitricum, verringerte aber auch die bactericide Wirkung. Nach der Untersuchung von *Th. Paul* sowie *Paul* und *Krönig* ist nämlich die bactericide Wirkung einer Silberverbindung von der in ihrer Lösung nachweisbaren Silberionenkonzentration abhängig. Ag-Ionen-Konzentration und Desinfektionswirkung gehen also ziemlich parallel. Es besteht allerdings auch noch die Möglichkeit einer Anionenwirkung, da verschiedene Metallsalzlösungen teilweise trotz gleicher Dissoziation des betreffenden Metallions ungleiche Desinfektionskraft haben. Letztere tritt aber quantitativ so in den Hintergrund, daß dadurch die Grundregel nicht erschüttert wird.

Nach den Angaben von *v. Neergaard* sind nun noch im Albargin über 50% des Silbers ionisiert. Neben dem Protargol, in dem auch noch ein erheblicher Teil des Ag (28%) ionisiert ist, wird man es als Standardsilberpräparat betrachten können. Die bactericiden Eigenschaften dieser Präparate entsprechen den zu stellenden Anforderungen. Denn wenn auch in vitro um ein Vielfaches geringere Silberionenkonzentrationen zum Abtöten der Gonokokken ausreichen, so muß man doch bedenken, daß die Gonokokken mit ihrer vorwiegend parasitären Biologie, zumal in den ersten Kulturpassagen auf künstlichen Nährböden, gegen alle schädigenden Einflüsse äußerst empfindlich sind und daß ihre Resistenz im Organismus ungleich größer ist. Außerdem muß man an die zu Spülungen in die Blase verwendeten Lösungen auch die Forderung genügender Bactericidie gegen andere Keime stellen. Dieser Forderung wird bei den gering ionisierten Silberlösungen,

insbesondere bei manchen komplexen krystalloiden Ag-Salzen, durchaus nicht hinreichend entsprochen und es besteht dann die Gefahr der Superinfektion durch Einschleppung anderer Keime, die zur Entstehung sehr unangenehmer Cystitiden führen kann. Bei der Ausführung der Spülungen, zumal bei der Selbstbehandlung des Patienten durch Spritzen, bei der das Eindringen von Lösungen in die Blase nicht immer vermieden werden kann, pflegt man ja nicht die Kautelen strengster Asepsis einzuhalten und verläßt sich auf die bactericide Wirkung der Lösung.

Die nach dem Typus des von *Credé* eingeführten Argentum colloidale in höherem Grade oder ganz ausschließlich Silber in kolloidaler Form enthaltende Lösung reizt die Schleimhäute fast gar nicht, besitzt aber auch entsprechend der Größe ihrer kolloidalen Teilchen kein oder nur ein minimales Eindringungsvermögen. *Th. Paul* sprach diesen Verbindungen noch eine gewisse bactericide Silberwirkung zu in der Annahme, daß die rein kolloidalen Silberlösungen bei Verdünnung Silberionen abzugeben vermögen. Diese Annahme, die sich auf die bei den Verdünnungsreihen erhaltenen Potentialänderungen stützt, ist von *Bohn* als irrtümlich erwiesen worden. Die Potentialänderung war nur als Veränderung des Eigenpotentials der Versuchsflüssigkeit aufzufassen. Nach *Bohn* vermögen Silbersole weder bei ihrer Verdünnung mit Wasser noch im Organismus nachweisbare Mengen von Silberionen zu liefern. Die Frage, ob im Organismus nicht doch vielleicht Ag-Ionen in nicht nachweisbarer, aber dennoch wirksamer Menge abgeschieden werden, läßt *Bohn* allerdings offen. Eine gewisse Wirkung der kolloiden Silberpräparate bei parenteraler Zufuhr soll natürlich nicht geleugnet werden, und *Menzi, Stümpke, Heuck* haben auch bei der Gonorrhöe die intravenöse Zufuhr kolloider Silberpräparate in größerem Maßstabe durchgeführt. Den Hauptwert zur Erklärung der Wirkung hierbei legt *Bohn* aber auf die unspecifische Reizwirkung, die an die Natur des Schutzkolloids und den kolloidalen Verteilungszustand gebunden ist.

In neuerer Zeit hat man nun das Augenmerk vor allem auf die molekulardispersen, komplexen Silbersalze gerichtet. Anscheinend entfalten diese nach den Untersuchungen von *Steinbiss, Jacobsohn, Langer* und *Peiser* eine größere Tiefenwirkung. Diese kann sich allerdings naturgemäß nur auf das oberflächliche Schleimhautepithel beziehen. Besonders *Balog* betont, wie problematisch der Wert der Forderung nach Tiefenwirkung sei. Falls schon eine Resorption der Lösung durch das Epithel bis in die Submucosa möglich wäre, so könnte man doch wohl kaum ein Eindringen dort zurück in die Drüsenschläuche erwarten. Letzteres ist vielmehr, soweit überhaupt möglich, von ganz anderen Eigenschaften der Lösung, vor allem wohl von ihrer Oberflächenaktivität abhängig.

Die molekulardispersen komplexen Silbersalze sind farblos und unzersetzlich und reizen die Schleimhaut fast gar nicht. Sie sollen durch Zerfall im Organismus Ag-Ionen abgeben. Wir möchten dieser Behauptung aber mit Skepsis begegnen. Es erscheint das Silber in diesen Präparaten zu fest gebunden, als daß es eine Wirkung durch seine Ionen entfalten könnte. *Aebly* betont für das Transargan und Acykal, daß sicherlich keine Ag-Ionen in ihrer

Lösung vorhanden sein können. Für das Necaron z. B. haben wir denn auch bei Desinfektionsversuchen eine sehr geringe allgemeine Bactericidie gefunden.

Wie dem aber auch sei, wenn nun von einer Silberlösung wirklich Ag-Ionen abgespalten werden, so werden sie zunächst auf Chlor-Ionen im Organismus stoßen und mit ihnen eine Bindung eingehen. *v. Neergaard* betont daher, daß bei jeder Silbertherapie die Entstehung des Chlorsilbers im Vordergrund steht. Es wird also im allgemeinen jede Silberwirkung im Organismus durch die Bildung des Chlorsilberniederschlags blockiert werden. Auf die hierbei zu machenden Vorbehalte werden wir weiter unten bei der Erwähnung des Argentum nitricum zu sprechen kommen.

Die die Gonorrhöe heilende Wirkung der neueren Silberpräparate, die natürlich nicht geleugnet werden soll, nach unseren Erfahrungen aber im Erfolg die des Albargins nicht übertrifft, muß man wohl auf andere Eigenschaften als auf die an die desinfektorische Wirkung des Ag gebundenen zurückführen.

Wir denken da in erster Linie an die schon von *Picker* und vor allem *Bumm* und *Wagner* betonte Bedeutung der Epithelreaktion für die Heilung der Gonorrhöe, die in letzter Zeit von *Günsperger, Kissmeyer* u. a. im Anschluß insbesondere an die *v. Neergaard*schen Arbeiten vertreten wird. Für das Kaliumpermanganat nimmt *Zinsser* die die Epithelreaktion anregende und dadurch heilende Wirkung in Anspruch. Wir möchten annehmen, daß die Wirkung der Silberpräparate in erster Linie an die Erregung einer leichten Entzündung gebunden ist. Die reaktive Entzündung der Schleimhaut, die eine lokale Aktivität des Organismus gegen die Gonokokken bedingt, und die adstringierende und epithelaktivierende Wirkung der Präparate scheinen neben der desinfizierenden Wirkung doch auch recht wichtig zu sein. Daß schon die epithelaktivierende Wirkung allein ausreichen kann, sehen wir an dem Erfolg eines so wenig bactericiden Präparates wie des Pellidols. Bei der Rectalgonorrhöe und der Vulvovaginitis der Kinder hat uns dieses Präparat gute Dienste geleistet, jedoch haben wir dagegen hauptsächlich die schon oben angedeuteten Bedenken, daß bei Anwendung in den Harnwegen die Gefahr der Einschleppung anderer Keime nicht genügend verhindert ist. Über gute Erfolge mit Pellidol berichten *Holzbach, Bleyer* und *Brann. Buschke* und *Langer* empfehlen ein wasserlösliches Pellidol.

Man hat versucht, dem Pellidol Desinfektionsmittel, wie Quecksilberoxycyanat, zuzusetzen; eine wissenschaftliche Beurteilung ist dann allerdings sehr schwierig, weil man nicht mehr weiß, auf welche Komponente ein therapeutischer Erfolg zurückzuführen ist. Von ähnlichen Gedankengängen geht auch *Vertun* aus, der mit dem Intraxyl eine hypertonische Salzlösung zur Gewebsanregung und damit Gonorrhöeheilung empfiehlt. Er meint, daß alle Antiseptica wohl dadurch wirken, daß sie mehr die Zellen als die Gonokokken zu beeinflussen vermögen.

Bei den aus adstringierenden und bactericiden Verbindungen bestehenden Kombinationspräparaten, wie dem Ichthargan und dem Targesin, tritt die Silberwirkung erheblich zurück. Diesen Präparaten können wir allerdings schon wegen der intensiven Färbung keine Vorteile gegenüber dem Albargin einräumen. Das schnelle Verschwinden des

Ausflusses, das durch das Targesin bedingt wird, bei langem Erhaltenbleiben von Gonokokken, wird nicht von allen Seiten unbedingt als Vorteil angesehen. Es beseitigt durch seine vorwiegend adstringierenden Eigenschaften die Reaktion des Organismus. Bei den in kurzer Zeit den Ausfluß beseitigenden Präparaten ist auch ein für die Patienten wichtiger Faktor zu berücksichtigen. Manche Autoren heben hervor, daß der Ausfluß in den meisten Fällen das einzige dem Patienten deutliche Zeichen seiner Erkrankung sei und daß es häufig schwer sei, die Patienten von der Notwendigkeit weiterer intensiver Behandlung zu überzeugen und zur Regelmäßigkeit anzuhalten, wenn die Erscheinungen so schnell beseitigt werden.

Die Einteilung der Antigonorrhoica in Adstringentien und Antiseptica erscheint allerdings wenig zweckmäßig, da fließende Übergänge bestehen, beide Effekte gleichzeitig in einem Mittel vereinigt sein können und sogar bei ein und demselben Mittel in verschiedenen Konzentrationen die eine oder die andere Eigenschaft in den Vordergrund treten kann. So z. B. wirkt das Protargol in schwachen Lösungen ($^1/_4$%) vorwiegend adstringierend und erscheint daher auch in dieser Form in hyperakuten Fällen angebracht. Es ist ja möglich, daß die persistierenden Gonokokken in dem durch die stark entzündungserregenden Präparate provozierten reichlichen „Silbereiter" in derselben Zahl vorhanden sind wie in dem spärlichen Sekret, das man nach Anwendung von Adstringentien gewinnt, in diesem Falle aber leichter zu finden sind. Aber es ist anderseits wahrscheinlich, daß durch die „Entzündung" und Hyperämie u. s. w. der Submucosa auch die in den *Littré*schen Drüsen steckenden Gonokokken beeinflußt werden.

Die Beruhigung des Reizzustandes der Schleimhaut, der, wenn er auf den Sphincter externus übergreift, leicht zur Komplizierung der Erkrankung führt, muß oft der Beginn der Gonorrhöetherapie sein, und erst nach Abklingen der akutesten Erscheinungen kann bei der Gonorrhöe des Mannes die rationelle Urethralbehandlung durchgeführt werden.

An dem, was überhaupt in Anbetracht der anatomischen Verhältnisse mit einer Spülbehandlung erreichbar ist, scheint eine Verbesserung durch Modifikation der jetzt vorhandenen Präparate schwer möglich; unseres Erachtens kommen an neuen Präparaten nur solche in Frage, die Vorteile hinsichtlich der Bereitung von Lösungen, ihrer Haltbarkeit bieten und die vor allem keine Flecke in der Wäsche hinterlassen. Diese letztere Frage, die von der Wissenschaft leicht vernachlässigt wird, spielt für die Praxis der Gonorrhöetherapie, die ambulant und ohne Störung des Berufes durchgeführt werden muß, eine gar nicht hoch genug einzuschätzende Rolle.

Von den älteren Silberpräparaten haben sich vor allem Protargol und Albargin behauptet. Das Protargol wird in $^1/_4$—1%iger Lösung zum Selbstspritzen und in $^1/_4$—1‰ zu Spülungen verwendet. Nicht ganz gleichwertig ist ihm das Argentum proteinicum, das ein Ersatzpräparat von ähnlicher chemischer Konstitution ist. Das Albargin, das wir wegen der durch die helle Farbe angenehmeren Anwendungsart und der größeren Reizlosigkeit bevorzugen, wird in $^1/_2$—2‰iger Lösung zur Spülung und zum

Spritzen und 1—3%iger zu Instillationen nach *Guyon* verwendet. Da das Albargin in gewöhnlichem Leitungswasser gelöst werden kann, das allerdings nicht zu hart sein darf, und da die Flecke, die es in der Wäsche hinterläßt, wenigstens so lange sie frisch sind, verhältnismäßig leicht entfernt werden können, hat es in der Praxis noch große Verbreitung. Ferner ist noch das von *Klingmüller* 1910 eingeführte Hegenon von *Stümpke* und *Bruck* empfohlen worden, die über gute Erfahrungen berichten. Das von *Schaeffer* 1894 eingeführte Argentamin (Aethylendiamin-Silberphosphatverbindung) ist in gewisser Weise ein Vorläufer der neueren komplexen Ag-Verbindungen. Argyrol, eine Silber-Vitellin-Verbindung, und Sophol, formaldehydnucleinsaures Silber, werden hauptsächlich bei der Behandlung und Prophylaxe der Augenblennorrhöe der Säuglinge empfohlen. Das Ichthargan, das 1900 von *Leistikow* eingeführt und von *Unna* empfohlen wurde, stellt die Kombination einer Silberverbindung mit Ichthyol dar, dessen adstringierende und antiphlogistische Wirkung so der Ag-Wirkung hinzugefügt werden soll. Auch das von *Dufaux* eingeführte Choleval, das als Schutzkolloid gallensaures Salz enthält, soll eine kombinierte Wirkung geben. Die gallensauren Salze sollen cytolytisch und sekrethemmend wirken, das Eindringungsvermögen der Lösung befördern und gonokokkocid sein. Das Choleval wird $^1/_4$—1%ig zum Spritzen der Anterior und 1—2‰ für Spülungen verwendet. Ähnlich ist das Telargant.

Von den neueren Präparaten ist das Necaron, das von *Zumbusch* und *Halasz* empfohlen wird, ein Kombinationspräparat einer molekulardispersen, wohl einer der von *Bruck* als Acykal eingeführten Silber-Cyankali-Verbindung ähnlichen Silberverbindung, mit gallensaurem Salz. Das Necaron wird $^1/_2$‰ig bis $^1/_2$%ig angewendet. *Pogany* berichtet über günstige Erfahrungen. Auch wir selber haben an einer größeren Untersuchungsreihe gute Resultate gehabt. Allerdings erlebten wir mehrmals kleine Stationsendemien von Staphylokokkeninfektionen der Blase und das Auftreten unangenehmer Cystitiden, die wir einmal auf die geringe Bactericidie und weiter auf den epithelschädigenden Einfluß der gallensauren Salze zurückführen. Es kann auch nicht von der Hand gewiesen werden, daß die Amingruppe des Präparates zellschädigend wirkt. Das Acykal ist ebenfalls ein echtes Krystalloid und vollkommen unzersetzlich. Nach *Koller* ist es das einzige Antigonorrhoicum, bei dem von einer Tiefenwirkung die Rede sein könnte. Ebenso urteilen *Rajka* und *Dreyer* günstig, *Habermann* fand dagegen mehrfach noch nach wochenlanger Anwendung Gonokokken. Das Acykal wird in 0·005—0·03%igen Lösungen verwendet. Das Blennargon ist eine Silber-Kalium-Thiosulfat-Verbindung, die ebenfalls die Vorteile des Krystalloids bietet. *Simon* teilt günstige Erfahrungen mit. Es wird in 1—3%igen Lösungen verwendet. Das von *Zeltner* eingeführte Transargan (früher Transargin) ist ebenfalls ein Thiosulfatabkömmling mit hohem Silbergehalt. Auch hier ist das Silber nicht als Ion, sondern komplex gebunden vorhanden. Es hat ein gutes, auf histologischen Schnitten nachweisbares Tiefendringungsvermögen, soll aber mehr nährbodenverschlechternd als desinfizierend wirken (*Rosenthal* und *Zeltner*, *Hinzelmann* und *Zeltner*, *Lewinsky*). *Müller* hebt hervor, daß es keine Flecke

macht und dem Protargol und Argentum nitricum gleichwertig sei. *Nitschke* hat sehr gute Erfolge bei unkomplizierter Anteriorgonorrhöe gehabt, *Freudenthal* fand nach 8—10 Tagen keine Gonokokken mehr und Heilung nach 2—3 Wochen. Ebenso berichtet *Thoma* über gute Resultate. Zur Selbstbehandlung der Anterior wird es 1‰ig steigend bis ½%ig verwendet, zur Posteriorbehandlung und für Blasenspülungen ½—3%ig. *Thoma* betont, daß es reizlos, sauber und leicht löslich ist.

Das Targesin ist eine kolloidale Diacetyltannin-Silber-Eiweiß-Verbindung und durch diese Kombination der Silberwirkung mit einer adstringierenden dem Ichthargan ähnlich. Als wesentlicher Nachteil ist einmal sein kolloidaler Charakter und ferner seine intensive dunkelbraune Färbung festzustellen. Allerdings sollen die Flecke durch Natriumthiosulfat leicht zu entfernen sein. Es beschränkt sehr schnell die Sekretion. Es wird in ziemlich hohen Konzentrationen (1—6%) angewendet und reizt nur selten. Über günstige Erfahrungen berichten: *Siebert* und *Cohn, Portmann, Kreckel, Polland, Ullmann, Abelsohn, Pinczower, Oelze, Hagen, Mühlhoff, Stroscher, Mohrmann.* Vergleichende Versuche an über 100 Fällen mit frischer Gonorrhöe in unserer Klinik haben ergeben, daß die therapeutischen Ergebnisse durchschnittlich nicht von denen abweichen, die mit dem viel billigeren Albargin erzielt wurden.

Neue Wege versuchten *Klausner* und *Wiechowski* zu gehen, indem sie das Reargon, ein Kombinationspräparat zwischen Silbergelatose und einem Glykosid, einführten. Die Glykoside imbibieren das Gewebe und besitzen ein sehr großes Eindringungsvermögen. Infolge einer anästhesierenden Wirkung soll das Präparat nicht reizen und in hohen Konzentrationen anwendbar sein. Es kann bis zu einer 5%igen Konzentration verwendet werden. Nach anfänglicher Befürwortung durch *Wagner,* der es besonders zur Abortivheilung empfahl, *Joseph, Ullmann, Haas* und *Zimmern, Freund* und *Popper,* zeigte *Hecht,* daß es nicht reizlos, aber immerhin brauchbar, *Mühlhoff,* daß es dem Albargin und Protargol unterlegen sei. Ebenso sprachen sich *Mergelsberg, v. Polony, Kohn, Patzschke* und vor allem *Waelsch* aus. Ferner zeigten *Lissner, Wiener* und *Mühlpfordt,* daß das Reargon in sauren Medien ausfällt und dadurch zu Blasensteinbildung führt. *Schönhof* stellte außerdem die Bactericidie gegen Staphylokokken und Koli in Frage.

*Kissmeyer* versuchte die Nachteile der komplexen Silberverbindung dadurch zu umgehen, daß er ein sehr labiles, leicht Ag abspaltendes Salz, das Argentum natrium citricum (Citragan), verwendete. Diese Verbindung ist nur in Lösung haltbar. Die Fällung des Silbers in den obersten Schleimhautschichten will er dadurch verhindern, daß er der Spülflüssigkeit einen hohen osmotischen Druck und eine große potentielle Acidität gibt, die ein lebhaftes Heranziehen von Lymphe und insbesondere von Alkalien verursachen sollen. Durch die damit erreichte lebhafte Diffusion soll angeblich das labile Silbersalz stark in loco verdünnt und in die tieferen Schichten der Schleimhaut gerissen werden. Es erscheint doch fraglich, ob die Diffusion wirklich schneller als die Ausfällung des Silbers vor sich geht. Wir haben das Citragan in einer Reihe von Fällen angewendet und gefunden, daß die häufig recht erhebliche Reizwirkung und das Brennen die Durchführung der Behandlung doch recht erschwert, wenn nicht in Frage stellt,

trotzdem, wie *Kissmeyer* angibt, das Citragan nach einiger Zeit nicht mehr reizt und die Beschwerden „nichts schadeten".

*Jadassohn* betont, daß keine der Silberverbindungen das Argentum nitricum an Wirksamkeit wesentlich übertreffe. Bei der Problematik der an die verschiedenen Silberverbindungen geknüpften Versprechungen ist es verständlich, daß in resistenten Fällen gern auf das altbewährte Argentum nitricum zurückgegriffen wird und daß es einen wohlbegründeten Platz in der Gonorrhöetherapie einnimmt. Unter gewissen Bedingungen ist, wie *v. Neergaard* darlegt, das Chlorsilber nämlich löslich in einem bis an die Grenze der therapeutischen Wirksamkeit reichenden Grade. Von dieser Tatsache ausgehend, hat *Hopf* versucht, das im Kochsalzüberschuß gebildete kolloidal gelöste Chlorsilber zur therapeutischen Wirkung zu bringen, um auf diese Weise einerseits die reizende Wirkung des Argentum nitricum zu vermeiden und anderseits eine Wirkung auszunutzen, die bei der völligen Blockierung durch Bildung des unlöslichen Chlorsilberniederschlags wegfällt. Eine eingehende Mitteilung über die bemerkenswerten Erfolge wird demnächst erfolgen. Aus ähnlichen Gedankengängen ist auch wohl die Wirkung der von *Haxthausen* gerühmten schwachen Argentumnitricum-Lösungen zu erklären.

An nichtsilberhaltigen Substanzen sind neben dem Kaliumpermanganat das Zincum sulfuricum und das eine gute desinfizierende Wirkung entfaltende Zincum sulfocarbolicum sowie Resorzin beliebt und besonders am Schluß der Behandlung mit Erfolg angewendet worden. *Mulzer* empfiehlt die Anwendung von Zincum permanganicum. Auch die *Ricord*sche Mischung, welche hauptsächlich Plumbum aceticum und Zincum sulfuricum enthält, wird noch viel verwendet, besonders bei nichtgonorrhoischer Urethritis. *Mulzer* betont, daß „adstringierende Mittel nicht angewendet werden dürfen, solange noch Gonokokken in der Schleimhaut beobachtet sind oder dort vermutet werden". Das bereits erwähnte Kalium permanganicum, das noch heute in Frankreich in ausgedehntem Maße mit bestem Erfolg angewendet wird und auf jeden Fall den Vorteil der Reizlosigkeit und Billigkeit hat, deswegen abzulehnen, weil es im Reagensglas keine genügende Desinfektionskraft entfaltet, erscheint völlig unberechtigt, weil seine auf Sauerstoffentwicklung beruhenden Eigenschaften nur bei Berührung mit dem Körpergewebe zur Entfaltung kommen. Nachteilig ist seine leichte Zersetzlichkeit in schwachen Lösungen, zumal bei höherer Temperatur im Sommer, während die mitunter angeführte Vergiftungsgefahr durch Resorption des Mangans wohl praktisch nicht in Betracht kommt. Das erwähnte Zincum sulfocarbolicum ist schon seit Jahrzehnten von erfahrenen Therapeuten erprobt (*Wolff, Zinsser*) und verdient eine viel ausgedehntere Anwendung in der Gonorrhöebehandlung an Stelle der Silbersalze, denen es auch nach den Erfahrungen von *Habermann* in der Wirkung kaum nachsteht, vor denen es aber den Vorteil der Farblosigkeit, Reizlosigkeit und vor allem des sehr viel billigeren Preises voraus hat. Es wird in $^1/_2$—2%igen Lösungen eingespritzt.

Quecksilbersalze bedingen einerseits bei längerer Anwendung Vergiftungsgefahr durch Resorption, anderseits reizen sie in den wirksamen Konzentrationen stark. Verwendet wird von ihnen nur noch das Hydrargyrum

oxycyanatum, dessen Wirkung aber nach *Schumacher* nur dadurch zu stande kommt, daß es zeitweise mit Sublimat verunreinigt ist, während chemisch reines Hg-Oxycyanat keine zur Wirksamkeit notwendige Hg-Ionen abspaltet.

An Wismutsalzen ist von *Landt* das Neoantigonyl besonders empfohlen worden, das allerdings zincum-sulfuricum-haltig ist. *Savnik* und *Truttwin* berichten, daß Wismutsalze schnelle Abnahme der Sekretion bewirken. Auch die alten Bi-Präparate (Bismutum subnitricum und subgallicum) werden mitunter in Form von Schüttelmischungen angewendet. Unter dem Namen Pilugon haben *E. R. W. Frank* und *Piorkowski* eine Kombination von Kobalt und Eisensalzen empfohlen. Jedes für sich hat nur eine mäßige Wirkung, während die entstehenden Komplexverbindungen eine auffällige Wertsteigerung zeigen sollen. Auf diese Steigerung des Effekts durch Kombination zweier Metalle weist auch *Bechhold* hin.

Der Kuriosität halber sei erwähnt, daß *Monis* empfohlen hat, die Urethra unter Formalindämpfe zu setzen und dadurch die Gonokokken gewissermaßen auszuräuchern. Auch Ätherinjektionen in die Harnröhre sind empfohlen worden, doch sind diese Vorschläge natürlich vereinzelt geblieben. Ebenso hat die lokale Applikation von Acridinderivaten (Trypaflavin u. a.) in die Urethra bei Gonorrhöe keine Anhänger gefunden.

Der Wechsel der Präparate im Laufe der Behandlung kann sich gelegentlich empfehlen, wenn eine Gewöhnung der Schleimhaut eingetreten ist, so daß sie auf ein Präparat nicht mehr genügend reagiert. Eine Gewöhnung der Gonokokken allerdings an die Desinfektionswirkung eines solchen Präparates erscheint uns unwahrscheinlich. Es wurde auch empfohlen (*Schäffer, Hecht*), sich der verschiedenen Wirkungen mehrerer Präparate gleichzeitig bzw. abwechselnd zu bedienen. Aber auch diese Kunstgriffe werden immer in einem bestimmten Prozentsatz der Fälle versagen, wenn es sich um Schleimhautgonorrhöen handelt, bei denen die Gonokokken tief in den *Littré*schen Drüsen und *Morgagni*schen Lacunen sitzen, wo sie auch von den besten Schleimhautdesinfizienzien nicht erreicht werden.

Die interne Therapie der Gonorrhöe hat nach ziemlich einstimmiger Ansicht lediglich unterstützende Bedeutung. Über ihren positiven Wert sind die Meinungen recht geteilt. Sie hat aber sicher für manche Patienten eine große psychologische Bedeutung. Für den Laien spielt die Behandlung „von innen heraus“ eine erhebliche Rolle und man wird hier Konzessionen machen können, wenn man sicher ist, zum mindesten nicht zu schaden. Sie tritt aber an objektiver Bedeutung sicherlich hinter der Lokalbehandlung sehr zurück.

Die Balsamica, ätherische Öle enthaltende pflanzliche Extrakte, gehören zur ältesten Tradition der Gonorrhöetherapie. Sie besitzen keine bactericide Wirkung, dagegen werden ihnen diuretische, schmerzlindernde und antiphlogistische Eigenschaften nachgesagt. Die Anregung der Diurese ist erwünscht, weil sie zu einer häufigeren Ausspülung des Eiters aus Blase und Harnröhre führt.

Copaivabalsam ist im Blennosan enthalten. Von seiner Verwendung kann abgeraten werden, weil er, wie insbesondere *Guttmann* berichtet,

zu Intoxikationen führen kann und Hauterscheinungen hervorruft. Empfehlenswerter sind die Sandelöl enthaltenden Präparate. Neben dem Gonosan (Sandelöl und Kawakawa) werden Gonaromat (von *Freischmidt*), Santyl, das auch *Mulzer* verwendet, Gonozystol u. a. empfohlen. *Mühlig* und *Jahnke* befürworten das Kawa- und Terpen-haltige Novogosan. Bei der Medikation derartiger Präparate ist am besten die Verwendung von Kombinationen von Harnantiseptica mit diuresefördernden Substanzen. *Tropper* hat das Uvakasan empfohlen, *Karo* Bukosan und Bukotropintabletten. *Lenhartz* empfiehlt das Bukosperin, das eine Kombination mit Salicyl und Urotropin darstellt. Ferner sei erwähnt das Gonocin und die Terrogontabletten, die Kawa, Pichi-Pichi mit Salol kombiniert enthalten.

Etwas besser begründet ist die Medikation von den Präparaten, die durch Abgabe von desinfizierenden Substanzen in den Urin wirksam sein sollen. Das Urotropin allerdings reizt gelegentlich die Harnwege. Nach *Fronstein* ist es ohne Wirkung auf den gonorrhoischen Prozeß. Wir verwenden im allgemeinen das mildere Salol, das weniger Nebenerscheinungen verursacht. In Fällen von Posteriorgonorrhöe und Cystitis leistet es gute unterstützende Dienste. Seine Wirkung ist durch die Abspaltung von Phenol und Salicyl bedingt, es ist daher auch den anderen Salicylpräparaten vorzuziehen, die ebenso wie das Urotropin, das durch die Magensäure schon Phenol und Formaldehyd abzuspalten vermag, unangenehme Magen-Darm-Sensationen hervorrufen können. Eine ähnliche Wirkung wie den Balsamica kommt dem Bärentraubenblättertee zu, der sich noch allgemeiner Beliebtheit erfreut. Seine diuretischen Eigenschaften sind wohl zum Teil an die große Zufuhr von Flüssigkeiten gebunden, zu der die Kranken sonst kaum bewegt werden könnten. Es ist aber zu bedenken, daß die stark gefüllte Blase oft reizt und reflektorisch Reaktionen der glatten Muskulatur hervorruft, die die Entstehung von Komplikationen befördern können. Deren Vorbeugung ist schon an sich sehr wichtig und es wird hierzu mit Erfolg angeraten, spasmolytische Mittel zu verwenden.

Zur Verhinderung von Komplikationen durch Vermeidung der sie verursachenden Antiperistaltik der Samenleiter empfiehlt sich die Anwendung von Atropin in Dosen von 0·5—1 *mg* oder Papaverin (0·06) als Suppositorien oder in Pulverform per os. *Mulzer* empfiehlt, für den Beginn der Behandlung der akuten Posteriorgonorrhöe mit starken Reizerscheinungen für einige Tage auf jede Lokaltherapie zu verzichten und 2—3mal täglich diese Präparate zur Ruhigstellung des Urogenitaltractus zu benutzen, daneben Bettruhe, blande Diät und Abführmittel zu verordnen. Zur Bekämpfung der schmerzhaften Erektionen sind Campher, Brom, Lupulin u. ä. empfohlen worden. Uns hat sich die Verwendung von kleinsten Veronaldosen, über den Tag verteilt, oder von 4mal täglich 0·1 Veramon bewährt. *Gsell* empfiehlt Dialacetin (Ciba) 1 Tablette vor dem Schlafengehen.

Eine umfangreiche und in letzterer Zeit immer wichtigere Rolle spielt die specifische und unspecifische Reiztherapie bzw. die Fieberbehandlung der Gonorrhöe.

Die zuerst von *Wright* empfohlene Verwendung von Gonokokkenvaccine wurde 1909—1913 von *Bruck* und *Sommer* in Deutschland eingeführt.

Die Vaccination mit abgetöteten Gonokokken verschiedener Stämme wurde bei allen gonorrhoischen Komplikationen empfohlen, wobei der therapeutische Effekt meist der nach der Injektion auftretenden allgemeinen Reaktion (Fieber, Schüttelfrost, Leukocytose) und Herdreaktion parallel geht. Daß das Fieber auf die Gonorrhöe von Einfluß ist, haben schon *Finger* und 1916 *Müller* und *Weiss* betont, die Milchinjektionen mit gutem Erfolg verwendeten. *Culver* beobachtete bei einer akuten Gonorrhöe Heilungen nach 4 Malariaanfällen. *Petersen* weist darauf hin, daß Gonorrhöe und fieberhafte Infektionskrankheiten selten zugleich vorkommen und schließt daraus auf eine die Gonokokken schädigende Wirkung des Fiebers. *Bloch* beobachtete bei gonorrhoischen Komplikationen die besten Erfolge nach Gonokokkenvaccineinjektion, wenn das höchste Fieber aufgetreten war (teilweise bis 42°). Ebenso berichten *Fraser* und *Duncan* über die Erfolge bei Arthritis gonorrhoica. Die Injektionen waren nur nach Auftreten von Fieber erfolgreich. *Culver* hielt sogar mittlere, nicht genügend hohes Fieber verursachende Vaccineinjektionen für schädlich, da sie häufig geradezu zu Provokationen und Verschlechterungen des Krankheitsprozesses führten. Der Maßstab für die Wirkung sollte das Fieber und der Schüttelfrost sein. Demgegenüber hielten sich *Friedländer* und *Reiter* an die von *Wright* aufgestellten Immunisierungsprinzipien. *Wright* zeigte, daß auf eine Vaccineinjektion gewisser Dosis eine Periode verminderter Antikörperbildung gegen die betreffenden Keime im Blut folgt. Diese negative Phase tritt aber nach den Untersuchungen von *Veil* anscheinend nach Gonokokken vaccineinjektionen nicht auf. Dagegen hat *Pfalz* nach jeder einzelnen derartigen Injektion innerhalb der ersten Stunde eine geringe, der negativen Phase entsprechende allgemeine Verminderung der Bactericidie gefunden. Dieser Verminderung folgte eine Resistenzsteigerung, die unspecifisch war und nach 4 Stunden den Höhepunkt erreichte. Dem folgte ein nach 8 Stunden beendetes Refraktärstadium. Die Vaccination mit geringeren Dosen, mit der *Reiter* insbesondere bei Epididymitis gute Erfolge gesehen hat, hat ihre klinische Begründung vor allem in dem Auftreten der Herdreaktion, die, wenn sie einen gewissen Grad überschreitet und nicht mit ihrem Abklingen eine Besserung eintritt, zu ausgesprochener Verschlechterung führen kann. Bei Epididymitis und Adnexitis ist auch das Überspringen auf die andere Seite beobachtet worden, welche Gefahr natürlich sehr zur Vorsicht mahnt.

Weil bei der nichtspecifischen Reiztherapie die Herdreaktionen sehr viel geringer zu sein pflegen, worauf *Peiser* u. a. hinweisen, bei gleicher allgemeiner Reaktion, ist diese empfohlen worden.

Der Ausgangspunkt der specifischen Vaccination war ja die Ursache der durch sie verursachten Antikörperbildung, die zur therapeutischen Auswirkung kommen sollte. Demgegenüber neigen andere Autoren zu der Annahme, daß die gesamte Vaccination nur eine unspecifische Reiztherapie sei. In letzter Zeit ist diese Ansicht für die Gonorrhöe von *Pfalz*, wie oben erwähnt, gestützt worden. Auch *Bruck* nimmt keine specifische Antikörperwirkung an, glaubt aber, daß die Herdreaktion bei der unspecifischen Therapie mehr oder weniger vom Zufall abhinge, während bei der Vaccination das specifische Antigen im erkrankten Gewebe stets den entsprechenden Antikörper vorfindet, der es an den Ort der beabsichtigten Reizkörperwirkung hin-

zieht. Es ist aber wohl anzunehmen, daß sowohl die unspecifische wie die specifische Wirkungsart nebeneinander eine Rolle spielen. Für die Annahme der letzteren spricht insbesondere der durch die Komplementbindungsreaktionen nachweisbare erhebliche Anstieg des Antikörpertiters nach Gonokokkenvaccination. Die Leistungssteigerung des gesamten Organismus im Gegensatz zu der lokalen Leistungssteigerung des erkrankten Gewebes findet vor allem ihren Ausdruck in der Fieberreaktion. Es sind dazu anfangs intramuskuläre Milchinjektionen und Injektionen des von *E. F. Müller* eingeführten Aolans empfohlen worden. Weiterhin dienten Novoprotin und Natrium-nucleinicum-Injektionen zur Fiebererzeugung. In allerletzter Zeit ist diese Fieberbehandlung der Gonorrhöe wieder ganz besonders in den Vordergrund gesetzt worden, u. zw. sind da einmal die Injektionen von fiebererzeugenden Bakterienaufschwemmungen (Saprovitan bzw. Neosaprovitan und Pyrifer) empfohlen worden, die aber für nicht so wirksam gehalten werden, und man ist dann weiter dazu übergegangen, die Impfmalaria in die Gonorrhöetherapie einzuführen. Insbesondere *Spiethoff* befürwortet die Malariatherapie auf das lebhafteste zur Abkürzung der Gonorrhöebehandlung. Ebenso berichten *Frieboes, Bering, Heuck, Hofmann* u. a. über gute Erfolge. Manche Malariaforscher warnen allerdings vor der Impfmalaria, aber diese kann doch keineswegs hinsichtlich Komplikationsgefahren, Prognose u. s. w. der echten Malaria gleichgestellt werden. Nach den langjährigen Erfahrungen mit der Impfmalaria bei der Behandlung von Syphilis und Paralyse kann man wohl sagen, daß wir sie vollständig in der Hand haben und dabei Schädigungen oder Spätfolgen nicht zu befürchten brauchen. Trotzdem wird man die Malaria nicht gern bei einer Gonorrhöe anwenden, dazu ist sie doch ein zu erheblicher Eingriff bei einer relativ ungefährlichen Erkrankung. Für die chronischen Adnexerkrankungen der Frau allerdings, die ja außerordentlich schwerwiegende Schädigungen für das ganze Leben bedeuten können, haben *Frieboes* und *Langhans* die Impfmalaria wohl mit Recht empfohlen. Die überwiegende Mehrzahl der Gonorrhöefälle muß ambulant behandelt werden und scheidet schon deshalb für die Malariatherapie aus, die eine gut eingerichtete Klinik voraussetzt. Ebenso wie durch die Vaccineinjektionen ist durch die Malaria keine endgültige Beeinflussung der Schleimhautgonorrhöe mit Sicherheit zu erreichen, vielmehr hat sie nur eine mehr oder weniger unterstützende Bedeutung für diese und setzt eine gleichzeitige intensive lokale Behandlung voraus.

Eine Mittelstellung zwischen der specifischen und unspecifischen Therapie nimmt die Kombination beider ein. *Transart* hat zuerst die Kombination von Milch und Vaccine empfohlen, die verschiedene Autoren befürworten. *Hagen* meint allerdings, daß das Milchfieber den Körper mehr schädigt als die Gonokokken. Das Gonoyatren (*Keining*) vereinigt ebenfalls die specifische mit der unspecifischen Wirkung und vermeidet dabei die Gefahr der Eiweißkachexie bei häufiger Anwendung. Von verschiedenen Autoren werden dem Gonoyatren gute Erfolge nachgerühmt. In neuester Zeit haben *Mulzer* und *Keining* ein Analogieverfahren zur Impfmalaria (da sie diese bei der Gonorrhöe für zu eingreifend halten) ausgearbeitet. Sie erklären den Wirkungsmechanismus der Fiebertherapie im Rahmen der Reiztherapie dahin, daß bei

„panergischer Reaktion“ (maximaler Allgemeinreaktion) die von den Reiztherapeuten zum Teil gefürchtete Herdreaktion nicht zur Entwicklung komme. Besonders bei gonorrhoischen Komplikationen haben sie bei täglicher bis zweitägiger Injektion von hohen Gonoyatrendosen eine maximale, der Malariakurve ähnliche Fieberbewegung (um 40° Fieber herum) erzeugt und Erfolge mit Abkürzung der Behandlungsdauer erreicht.

Die reinen Gonokokkenvaccinen sind alle ziemlich gleichwertig. Am gebräuchlichsten sind das Arthigon und das Gonargin, die beide gleich dosierbar und ziemlich konstant sind. Allerdings besteht die durch Autolyse bedingte Gefahr, die *Buschke* und *Langer* u. a. betonen, daß die im Handel üblichen Vaccinen mit der Zeit unwirksam werden. *Bruck* hat daher empfohlen, die Gonokokken mit Urotropinlösung abzuschwemmen, ein Vorgehen, das aber die darauf gesetzten Erwartungen auch nicht erfüllt hat. Das in jüngster Zeit empfohlene Resantin entspricht in seinem Effekt den anderen Vaccinen. Es scheint in der Wirkung auch nicht immer zuverlässig zu sein (*Schnepp*).

Letzthin ist im Anschluß an andere Versuche, die Zufuhr lebender Keime für die Therapie nutzbar zu machen, auch die parenterale Einspritzung lebender Gonokokken empfohlen worden. Die Voraussetzung hierfür ist allerdings sehr problematisch, da die Kulturgonokokken in Zimmertemperatur in Kochsalzlösung leicht absterben. Zudem wurde von *Nagell* nachgewiesen, daß die im Gonovitan enthaltenen Keime so wesentlich in ihren biologischen Eigenschaften von denen der Gonokokken abweichen, daß es sich hierbei wohl sicher nicht um eine Gonokokkenlebendvaccine handelt, sondern um einen den Mikrokokken nahestehenden Keim. Erwähnt seien ferner die Versuche mit Einspritzung von gonokokkenhaltigem, aus der Harnröhre des Kranken selber stammenden Eiter in oder unter die Haut (*Hecht, Barfurth*).

Für die Applikation der Vaccine kommen intramuskuläre und intravenöse Injektionen in Frage. Die viel weniger wirksamen intramuskulären Injektionen sind bei den Gonokokkenvaccinen zudem stets ziemlich schmerzhaft. Wie gesagt, haben die Vaccinen und die Reizkörper wenig Einfluß auf die reine Schleimhautgonorrhöe. Ihre eigentliche Domäne sind die Komplikationen, insbesondere die gonorrhoischen Adnexerkrankungen und Metastasen. Vor allem die Arthritis reagiert manchmal sehr gut auf hohe, energisches Fieber erzeugende Vaccinedosen, ebenso wie sie auch für die Malariatherapie das dankbarste Gebiet darstellt. Jedoch fehlt es auch nicht an völligen Versagern.

Von den unspecifischen Mitteln ist am verbreitetsten die Milch bzw. das Aolan. Auch die Terpentininjektionen nach *Klingmüller* sind hierzuzurechnen. Von diesen wird in der Gonorrhöetherapie nur noch gelegentlich Gebrauch gemacht. *Mulzer* lehnt sie für die Gonorrhöe ab. Auch die intravenöse Medikation der kolloidalen Silberpräparate (Collargol, Elektracollargol, Fulmargin, Dispargen u. s. w.) wird man nach dem oben Gesagten zur unspecifischen Reiztherapie rechnen. Von den verschiedenen Substanzen, die man sonst noch parenteral eingespritzt hat, seien erwähnt die von *Scholtz* und *Richter* empfohlenen Traubenzuckerinjektionen und ferner die besonders bei Epididymitis als wirksam empfohlene Injektion von Calcium (*Radnai*), ferner die Injektion von isotonischer Jodnatrium-

lösung, über die *Oppenheimer* und *Ravisch* berichten. Alle diese Verfahren haben nicht viel Nachahmung gefunden und eine gewisse Skepsis scheint ihnen gegenüber am Platze. Die in öliger Suspension Sulfur präcipitatum enthaltende *Borysche* Mischung soll nach intramuskulärer Injektion schnelles Abnehmen entzündlicher Erscheinungen bewirken (*Du Bois, Rajka* und *Gyula*). Diese außerordentlich schmerzhafte Medikation hat aber naturgemäß wenig Anhänger gefunden. Eine lebhaftere Diskussion hat der Versuch hervorgerufen, Trypaflavin und andere Acridinderivate für die intravenöse Gonorrhöetherapie heranzuziehen. Nachdem *Jausion* und *Diot* 1925 diese Therapie, die zunächst sehr aussichtsreich schien, einführten, hat sie besonders in den romanischen Ländern größere Verbreitung gefunden. In Deutschland haben in letzter Zeit vor allen Dingen *Buschke* und *Löwenstein* sie befürwortet, während *Nagell* und *Langhans* keine Erfolge sahen. Die umfangreiche Literatur kann hier nur gestreift werden, hervorgehoben sei, daß auch die Befürworter dieser Therapie nur eine gewisse, nicht übermäßig erhebliche, unterstützende Bedeutung zuschreiben. Gegen die Acridinfarbstoffe spricht dabei noch die Gefahr unerwünschter Allgemeinwirkungen. Wenn es auch sehr erstrebenswert erscheint, Präparate zu gewinnen, mit denen man die Gonokokken in den für die örtliche Desinfektion nicht zugänglichen Schlupfwinkeln der Schleimhaut auf dem Wege über die Blutbahn erfolgreich chemotherapeutisch angreifen kann, so sind wir von diesem Ziel leider noch weit entfernt. Auch die Vaccinetherapie wirkt auf die Schleimhautprozesse leider nur wenig und unregelmäßig ein, abgesehen von der Endometritis.

Besser unterstützend wirkt die lokale physikalische Behandlung. Insbesondere mechanische Eingriffe (Bougierungen, Sondenmassagen, Dehnungen) werden in Ermanglung besserer Hilfsmittel nach wie vor ausgeführt. Zur Verstärkung der Wirkung gelangen heizbare Sonden zur Anwendung, die auch für Strikturenbehandlung als erfolgreich empfohlen werden. Noch wirksamer ist die Sondenbehandlung mit Diathermie, die jedoch die Gefahr von Verbrennung der Harnröhrenschleimhaut mit sich bringt, da diese verhältnismäßig wenig schmerzempfindlich ist. Beliebt ist die Diathermiebehandlung der Epididymitis und Prostatitis sowie besonders der Adnexitis der Frau. *Winkler* verwandte die Elektrolyse der Urethralschleimhaut, die er der Anode in Form einer Metallsonde aussetzte. *Peyser* hoffte, daß die Gonokokken als Träger negativer Ladung hierdurch aus dem Gewebe herausgezogen werden würden. Von *Meissner* ist die Sublimationtophorese angewandt worden in der Hoffnung, dadurch die Schleimhaut tiefer mit Hg-Ionen zu imbibieren. Auch mit 1%iger Ichthyollösung wurde die Anode beschickt. In neuerer Zeit hat *Richter* hierfür ein besonderes Instrumentarium angegeben. Diese letzteren Methoden sind aber nicht über das Stadium des Versuchs hinausgekommen und haben sich bisher nicht eingeführt. Immerhin können sie in ausnahmsweise refraktären Fällen versucht werden. Nach unseren Erfahrungen ist aber in solchen Fällen auch von den komplizierteren Methoden keine wesentlich bessere Wirkung auf den Gonokokkenbefund zu erwarten als von der gewöhnlichen Massagedehnung u. ä. Immerhin könnte die Resorption der entzündlichen Infiltrate z. B. durch Jod-

iontophorese (*Peyser*) beschleunigt werden. Auch die Röntgentiefentherapie ist von *Habermann* zu diesem Zwecke mit Erfolg angewandt worden.

Abgesehen hiervon ist das instrumentelle Rüstzeug bei der Behandlung der männlichen Gonorrhöe und ihren Komplikationen im letzten Jahrzehnt im wesentlichen das alte geblieben. Das ganze Schwergewicht liegt nach wie vor auf der Selbstbehandlung des Patienten durch Spritzen. Hierbei muß größter Wert darauf gelegt werden, daß man eine 10—15 $cm^3$ fassende *Neisser*-Spritze mit Hartgummispitze und konischem Ansatz, die also genügt, um die Harnröhre gut zu entfalten, verwendet. *Mulzer* legt besonderen Wert darauf, die Harnröhre nach dem Einspritzen nicht einfach, wie sonst üblich, durch zwei Finger abklemmen zu lassen, sondern er läßt das Orificium von vorn her mit dem Zeigefinger verschließen, damit auch die vordersten Teile der Harnröhrenschleimhaut mit der Lösung in Berührung kommen. Die Massenspülungen werden mit der *Janet*schen Spritze oder mit dem Irrigator bei nicht zu hohem Druck ausgeführt. Die Einführung von Stäbchen, die immer von Zeit zu Zeit empfohlen wird, sei es in Form von Salbensonden (*Unna*), geriffelten Sonden mit medikamentösem Salbenbezug, sei es in Form von Schmelzbougies aus Kakaobutter oder mit wasserlöslicher Grundlage bereitet, halten wir nicht für zweckmäßig, da sie im akuten Stadium einen zu starken mechanischen Reiz ausüben und vor Spülungen oder Injektionen den Nachteil haben, daß sie die Harnröhrenschleimhaut nicht genügend entfalten.

Zur persönlichen Prophylaxe des Trippers wurde nach dem Vorschlage von *Blokusewski*, der auf die vorbeugende Einträufelung in die Bindehaut der Neugeborenen zurückgeht (*Crédé, Sänger*), ebenfalls lange Zeit eine Silberlösung in starker Konzentration (Protargol 10%, Albargin 5%) instilliert. Die Notwendigkeit, gleichzeitig ein Mittel zur Syphilisprophylaxe zu verordnen, die gewöhnlich zur Beigabe von Kalomelsalben oder Sublimatcreme (*Neisser, Siebert*) geführt hat, und das Bestreben, die Gesamtprophylaxe zu vereinheitlichen, hat in letzter Zeit die Einführung von Einheitsschutzmitteln zur Folge gehabt. Da die Syphilisprophylaxe schon wegen der Eigenbewegung der Spirochäte viel schwieriger ist, so lag es nahe, die hierbei bewährten Mittel zu verwenden. Hierbei werden auch auf Grund der neuesten experimentellen Untersuchungsergebnisse bei Kaninchen mit hochvirulentem Virus in erster Linie Quecksilbersalze (Sublimat, Hg-oxycyanatum) bevorzugt. Als weniger wirksam hat sich eine Chininquecksilberverbindung (Dublosan) erwiesen. Fetthaltige Salbengrundlagen setzen im Gegensatz zu wasserlöslichen Cremes die Wirksamkeit herab. Die Verpackung in Tuben ist für Hg-Präparate nicht geeignet, da sie hierin stets durch Amalgambildung unwirksam werden; auch Lacküberzüge schützen dagegen nicht, weil sie durch kleine Risse undicht werden. Neuere Beobachtungen über schleichende Intoxikationen bei gewohnheitsmäßiger Zufuhr selbst kleinster Quecksilbermengen, die sich durch Mattigkeit, Kopfschmerzen, Blässe, Lymphocytose äußern (*Stock, Fleischmann*), lassen es aber doch geraten erscheinen, von einer generellen Empfehlung quecksilberhaltiger Schutzmittel zum Gebrauch für die Hand des Laien Abstand zu nehmen. Von quecksilberfreien Einheitsschutzmitteln wurden ein Thymolseifenpräparat (*Freymuth*) sowie Chlorkresol (*Habermann*) empfohlen. Sehr gut bewährt

hat sich ferner das Baktol, ein Chlorthymolpräparat, welches bei gleichem Desinfektionswert weniger reizt wie Kresolderivate. Es wird in Form einer gebrauchsfertigen 5%igen Creme (Baktolin) empfohlen (*Habermann*), welche sehr wohlfeil und daher auch in größeren Packungen von Frauen zur Abreibung der Vulva bzw. Injektion in die Vagina ante coitum verwendet wird. Wichtig ist die Einführung der Schutzmittel auf mechanischem Wege in die Urethralmündung bei Mann und Frau. Da die Gonokokken auf dem Plattenepithel der Fossa sich nur langsam ausbreiten und erst stärker vordringen, wenn sie auf das Cylinderepithel der eigentlichen Harnröhre übergehen, so ist eine Desinfektion hier noch viele Stunden nach dem Verkehr wirksam. Ausspritzungen der Harnröhre stellen zu dieser Zeit noch eine überflüssig überwiegende Maßnahme dar. Sie kommen erst dann in Betracht, in Form einer Abortivkur, wenn ein positiver Gonokokkenbefund im Sekret oder im Geschabsel der Harnröhre erhoben wird. Eine solche erscheint aber nur dann aussichtsreich, wenn noch keine intracellulär gelagerten Gonokokken im Sekret vorhanden sind, also nur innerhalb der ersten 1—3 Tage. Nach *Zieler* und *Mulzer* muß der Urin noch klar, die Absonderung darf höchstens schleimig, nicht eitrig sein, es dürfen keine stärkeren Beschwerden und Entzündungserscheinungen bestehen. Gewöhnlich injiziert man 10—12 $cm^3$ einer Lösung eines guten Antigonorrhoicums in etwa 5fach so starker Lösung, wie sie zur Einspritzung gebraucht wird (Protargol 5%, Albargin 2%), die man 5—10 Minuten zurückhalten läßt. Die Angabe, daß einzelne Mittel, z. B. Reargon, sich besonders zur Abortivkur eignen sollen, konnte nicht aufrechterhalten werden. Sehr ratsam erscheint es, entsprechend dem Vorschlage von *Lutz* u. a., auf jeden Fall an die erste hochkonzentrierte Einspritzung eine mehrtägige Spritzbehandlung wie üblich anzuschließen. Anderenfalls muß mit einer verstärkten Wucherung der Gonokokken auf der durch die mißlungene Abortiveinspritzung gereizten Schleimhaut gerechnet werden.

Für die spezielle Behandlung der Komplikationen, Adnexprozesse u. ä., auf die wir bereits im wesentlichen eingegangen sind, kommen physikalische Maßnahmen (Ruhigstellung, Wärme- oder Kälteapplikation, Diathermie) und die Vaccine- und Proteinkörpertherapie besonders in Frage.

Einer besonderen Besprechung bedarf die Behandlung der Prostatitis. Von den meisten Autoren wird, abgesehen vom ganz akuten Stadium, eine vorsichtige Massage zur Entleerung der nach Einschmelzung von Infiltraten meist entstehenden Kavernen als die aussichtsreichste Behandlung angesehen, weil sie zugleich auch den Tonus der glatten Muskulatur anregt und die Resorption der Restinfiltrate unter Schrumpfung und Vernarbung der Herde anbahnt. Bei richtiger Indikationsstellung unter Berücksichtigung der Akuität des Prozesses werden nur sehr selten ungünstige Wirkungen dadurch ausgelöst (Provokation von Epididymitis), während der klinische und subjektive Erfolg meist ein sehr günstiger ist. Wenn einzelne Urologen (*Stutzin, Lutz, Sprinz, Delbanco*) eine ganz ablehnende Haltung gegenüber der Prostatamassage einnehmen, weil manchmal ein Übergreifen der Entzündung auf das Beckenbindegewebe in phlegmonöser Form oder sogar eine septische Aussaat von Keimen sich anschließt, so ist dem entgegenzuhalten, daß das bei der rein

gonorrhoischen Prostatitis eben nicht vorkommt, da die Gonokokken obligate Epithelparasiten sind und im Bindegewebe schnell zu grunde gehen, während selbstverständlich bei Infektion mit Streptokokken, Staphylokokken, Kolibacillen eine Massage ebensowenig angebracht ist wie bei Furunkeln u. s. w., zumal wenn eine Neigung zur Progredienz besteht. Daher ist auch der Vergleich mit einer Mastitis, die niemals durch Gonokokken hervorgerufen wird, als abwegig zu bezeichnen. Wie hervorgehoben, kommt aber auch bei reiner Gonorrhöe die Prostatamassage ausschließlich für die chronischen Fälle in Betracht, d. h. etwa von der dritten Woche an. Ähnlich divergieren die Ansichten auch bei den Indikationen zu chirurgischen Eingriffen in der Behandlung gonorrhoischer Komplikationen. Während manche Chirurgen auch einen „gonorrhoischen Prostataabsceß", ja selbst eine chronische Spermatocystitis oder sogar Epididymitiden operativ behandeln wollen (*Boeminghaus*), lehnen wir ein solches Vorgehen ab in den Fällen, wo nicht der Beweis einer virulenten Superinfektion mit anderen malignen Eitererregern (Streptokokken, Staphylokokken u. s. w.) erbracht ist oder mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, wenn diese Keime in dem Urinsediment nachgewiesen werden. Es steht nun einmal fest, daß die reinen gonorrhoischen Adnexitiden des Mannes in der weitaus überwiegenden Mehrzahl unter Wärme-, Vaccine- u. s. w. Applikationen einen durchaus günstigen, befriedigenden Verlauf nehmen.

Die Behandlung der akuten Harnröhrengonorrhöe der Frau ist meist einfach und beschränkt sich im wesentlichen auf die Einspritzung eines der üblichen obenerwähnten Präparate, die hier um so eher erfolgreich wirken, weil sie in stärkerer Konzentration als beim Mann angewandt werden können. Für die ambulante Praxis ist es sehr wichtig, daß die Kranken die Einspritzungen selbst vorzunehmen lernen, um sie mindestens 2mal täglich ausführen zu können. Dies gelingt bei entsprechender Anleitung und anfänglicher Zuhilfenahme eines Spiegels, der in ein Bidet gelegt wird, meist leicht. In besonders hartnäckigen Fällen können Massagen mittels Bougies oder Ätzungen selbst größerer Bezirke der Harnröhre mit stärkeren Argentum-nitricum-Lösungen (5%) unbedenklich vorgenommen werden.

Die Bartholinitis gonorrhoica ist einer energischen Vaccine- oder Proteinkörpertherapie mitunter zugänglich. Bei Abscedierung und Retention des Sekretes ist eine Incision erforderlich, zumal es sich dabei häufig um eine Superinfektion mit anderen Keimen handelt, während die Gonokokken in abgeschlossenen Hohlräumen schnell zu grunde gehen. Wenn es nach Vernarbung zu rezidivierenden Cystenbildungen kommt, ist totale Exstirpation erforderlich. Chronische gonorrhoische Infektion kann mit lange fortgesetzter Selbstmassage nicht selten geheilt werden. Einspritzungen von desinfizierenden oder ätzenden Lösungen in den Ausführungsgang können versucht werden, vermögen aber leider auch nicht immer die Heilung zu beschleunigen.

Zu den schwierigsten Aufgaben gehört die Behandlung der Gonorrhöe der Uterusschleimhaut. Sehr viele erfahrene Gynäkologen lehnen hierbei alle aktiven Methoden grundsätzlich ab wegen der Gefahr des Ascendierens der Infektion und beschränken sich nur auf Bettruhe, Spülungen, Glycerintampons. Dieser Standpunkt erscheint für die akuten und subakuten Fälle

auch durchaus berechtigt, zumal sehr häufig eine gute Tendenz zur Selbstheilung besteht, die noch durch Vaccineinjektionen so gefördert werden kann, daß in der Mehrzahl der Fälle aktive endouterine Applikationen von Desinfizientien gar nicht erforderlich sind. Erst wenn der Gebärmuttertripper trotz monatelanger Behandlung nicht weicht, immer wieder, besonders nach den Menses, Gonokokken auftreten, kann ein Versuch mit vorsichtiger Instillation einiger Tropfen medikamentöser Lösungen gemacht werden. Das Vorhandensein von Adnexitiden gilt aber hierbei als Kontraindikation. Die Prozedur muß sehr sorgsam unter allen Kautelen strengster Asepsis vorgenommen werden, nachdem zuvor eine genaue gynäkologische Untersuchung stattgefunden hat. Die Cervix wird mit einem Tupfer, der in Argentum-nitricum-Lösung getränkt ist, abgewischt und von allen anhaftenden Schleim- und Eitermassen gereinigt. Zur Verwendung gelangt ein dünner biegsamer Katheter (Bucura) oder der Interuterinkatheter nach *Franz,* während die *Braun*sche Spritze wegen ihres dicken Ansatzes ungeeignet ist. Die Patientin muß Bettruhe einhalten, auch empfiehlt es sich, Papaverin oder Atropinzäpfchen zu geben, um die Gebärmuttercontractionen zu hemmen. Eine Wiederholung des Eingriffes soll erst nach mehrtägiger Pause stattfinden, die mit Tamponbehandlung u. s. w. ausgefüllt werden kann. Scheidenspülungen dürfen bei frischer Gonorrhöe nicht unter zu starkem Druck vorgenommen werden; insbesondere sind den Abfluß hemmende, den Scheideneingang verschließende Vorrichtungen hier besser zu vermeiden.

Die Adnexerkrankungen sind eine Domäne der Vaccine- und Proteinkörpertherapie. Nach Abklingen der akuten Erscheinungen und Rückgang der Blutsenkungsgeschwindigkeit kommt Wärmeapplikation (Lichtbogen, heiße Spülung, Pelvitherm) und Diathermie in Frage.

Die Vulvovaginitis der Kinder ist noch immer ein Gebiet, das der Behandlung große Schwierigkeiten entgegensetzt. Sitzbäder und Scheidenspülungen sowie Einspritzung in die Urethra sind hier zu verwenden. *Mulzer* empfiehlt $^1/_2$—2%ige Albargininjektionen in die Vagina mittels *Neisser*-Spritze bei Beckenhochlagerung. Die Lösung soll 4mal täglich injiziert und 5 Minuten in der Vagina gehalten werden. Auch die Vaccinetherapie hat bei der Vulvovaginitis gonorrhoica der Kinder wenig Fortschritte gebracht. Ebenso ist *Spiethoff* mit den Erfolgen der Malaria — die von den Kindern auffällig gut vertragen wird — wenig zufrieden.

Für die Behandlung der Rectalgonorrhöe, die häufig eine langwierige Komplikation bei Frauen darstellt, werden entweder Spülungen mit den erwähnten Präparaten in schwachen Konzentrationen unter niedrigem Druck oder Applikation salbenförmiger Zubereitungen empfohlen (*Stühmer*). Wichtig ist bei Einläufen, daß sie in sitzender Stellung ausgeführt werden; sie können mit nachfolgender Einführung von Suppositorien kombiniert werden, denen man die Antigonorrhoica in höheren Konzentrationen zusetzt. Taschen und Fissuren können mit Argentum nitricum verödet werden. Wie oben erwähnt, haben wir mit Pellidolzäpfchen zum Teil gute Erfolge erzielt. Auch von Vaccinebehandlung haben wir nicht selten eine bessere Wirkung gesehen als auf die Schleimhautgonorrhöe der Harnwege.

Eine außerordentlich wichtige Rolle spielt nach Beendigung der Behandlung die Feststellung der endgültigen Heilung. Sie erfordert beim Manne mindestens 2—3 Wochen, bei der Frau mehrere Monate. Während dieser Zeit sind mehrfache Untersuchungen vorzunehmen. Zweckmäßig sind ferner Provokationen mechanischer oder chemischer Art.

Die chemische Reizung der Schleimhaut zum provokatorischen Nachweis der Gonokokken hat zuerst *Neisser* verwendet. Von den zahlreichen dafür empfohlenen Mitteln hat sich die *Lugol*sche Lösung, mit Wasser im Verhältnis 1 : 4 verdünnt, bei $^1/_2$—1 Minute langer Einwirkung, nach Einspritzung in die Anterior bewährt (*Blaschko*). Daneben werden Dehnungen und Massagen sowie Knopfsondenreizungen verwendet. Besonders die letzteren leisten bei richtiger Technik (bimanuell, bei gleichzeitiger Kompression der Harnröhre von außen) dasselbe wie die Lugollösung, ohne so unangenehme Nachwirkungen wie diese für den Kranken zu entfalten. Auch bei Frauen kann in der Urethra dieselbe Methode angewandt werden, Reizungen der Cervix durch lokale Maßnahmen sind überflüssig und zwecklos, weil man doch die Menses bei den Nachuntersuchungen abwarten muß. Provokationen mit Vaccineeinspritzungen sind ebenfalls nicht notwendig, wenn man gründlich örtlich reizt, und vermögen anderseits lokale Irritationen nicht zu ersetzen. Dasselbe gilt auch von der noch vielfach beliebten Provokation durch Alkoholgenuß. Die neuerdings vielfach wieder empfohlene Heranziehung des Kulturverfahrens ist nach unseren Erfahrungen nicht erforderlich, weil sie auch nicht mehr leistet als die mehrfach wiederholte, eingehende mikroskopische Untersuchung einwandfrei entnommenen Sekretes.

**Literatur:** *Adelmann,* Derm. Woch. **1928,** S. 1751. — *Adler* u. *Racz,* Zt. f. Urol. XIX, H. 2. — *Aebly,* Derm. Woch. LXXXIII, Nr. 52. — *Arneth* u. *Fabricius,* M. med. Woch. **1923.** — *Balog,* Zt. f. Urol. XIX, H. 4; Med. Kl. **1926,** Nr. 7. — *Bechold,* Zt. f. Elektrochemie XXIV, H. 11/12. — *Beron,* Derm. Zt. LIII. — *Bieberstein,* D. med. Woch. **1922,** S. 769. — *Blaschko* u. *Krause,* Med. Kl. **1927,** S. 96. — *Bleyer,* Derm. Zt. **1927,** XLIX. — *Bodländer,* Med. Kl. **1922.** — *Bohn,* Zt. f. d. ges. exp. Med. **1927,** LIV. — *Bohnstedt,* M. med. Woch. **1928,** S. 718. — *Bory,* Presse méd. **1917,** 25. Jahrg. — *Boryn* u. *Serisorin,* ref. Zbl. f. Hautkr. **1926,** XX. — *Brann,* M. med. Woch. **1926.** — *Bruck,* Kl. Woch. **1923**; Derm. Woch. **1923.** — *Brünauer,* Wr. kl. Woch. **1922.** — *Bucura,* A. f. Gyn. **1923,** CXIX. — *Buschke,* M. med. Woch. **1928.** — *Buschke* u. *Langer,* Med. Kl. **1922**; M. med. Woch. **1925,** Lehrbuch der Gonorrhöe. Berlin **1926.** — *Buschke* u. *Loewenstein,* D. med. Woch. **1928.** — *Casper,* D. med. Woch. **1922.** — *Cassel* u. *Lilienstein,* Med. Kl. **1922.** — *Chrzelitzer,* Mon. f. Harnkr. u. sex. Hyg. **1927.** — *Cohn* u. *Abraham,* Derm. Zt. **1928.** — *Couvert,* ref. Zbl. f. Hautkr. **1928,** XXVI. — *Diamantis,* Derm. Woch. **1928.** — *Dresel,* Derm. Woch. **1922.** — *Du Bois,* Schweiz. med. Woch. **1920,** 50. Jahrg. — *Engel* u. *Beer,* Derm. Woch. **1925.** — *Finger,* Wr. med. Woch. **1925,** Nr. 17. — *Frank,* Med. Kl. **1924.** — *Freischmidt,* Derm. Woch. LXXXIV, Nr. 21. — *Freudenthal,* Wr. med. Woch. **1928,** S. 366. — *Freund,* Derm. Woch. **1924,** Nr. 23; ebenda **1928.** — *Friedländer,* Wr. med. Woch. **1924,** Nr. 44. — *Fronstein,* A. f. Derm. u. Syph. CL, H. 2. — *Gambarow,* Mon. f. Geb. u. Gyn. **1925,** LXX. — *Gauss C. J.,* Zbl. f. Gyn. **1922,** XXIV. — *Grimmel,* Kl. ther. Woch. **1922.** — *Gsell,* Derm. Woch. **1928.** — *Guttmann,* D. med. Woch. **1927** u. **1929.** — *Günsperger,* ref. Zbl. f. Hyg. u. Gyn. **1928,** XVIII. — *Habermann,* M. med. Woch. **1913**; D. med. Woch. **1921**; Vortrag: Kongr. d. D. derm. Ges. **1921**; Sitzung der Nordwestdeutschen derm. Ges. am 24. Nov. **1929.** — *Halasz,* Derm. Woch. **1926,** Nr. 10. — *Harneth W. S.,* ref. Derm. Woch. **1923.** — *Haxthausen,* ref. Zbl. f. Hyg. u. Gyn. **1929.** — *Hecht,* D. med. Woch. 51. Jahrg., S. 318. — *Heiner,* D. med. Woch. **1925.** — *Hesse* u. *Weitgasser,* Wr. kl. Woch. **1924.** — *Heuck,* Derm. Zt. **1928.** — *Hilgermann,* M. med. Woch.

1926, Nr. 22. — *Hintzelmann* u. *Zeltner*, Kl. Woch. 1927. — *Holzbach*, M. med. Woch. 1925. — *Jacobsohn* u. *Langer*, Kl. Woch. 1924. — *Jadassohn*, Med. Kl. 1924. — *Jausion* et *Diot*, Bull. de l'Acad. méd. 1925, Nr. 22. — *Jausion* et *Vaucel*, Presse méd. 1926. — *Joseph*, D. med. Woch. 1923 und 1924. — *Karo*, F. d. Med. 1925, Nr. 7. — *Karrenberg*, Med. Kl. 1928. — *Kissmeyer*, A. f. Derm. u. Syph. CLVII. — *Klapp*, F. d. Med. 1922. — *Klausner* u. *Wiechowski*, Derm. Woch. 1924, Nr. 1. — *Kloeppel*, A. f. Derm. u. Syph. 1927, CXLVII. — *Koehler*, D. med. Woch. 1924. — *Kohn*, Wr. kl. Woch. 1924. — *Koller*, D. med. Woch. 1922; Schweiz. med. Woch. 1924. — *Kromayer*, D. med. Woch. 1928. — *Landt*, Derm. Woch. 1925, Nr. 14; D. med. Woch. 1924. — *Langer*, Med. Kl. 1922. — *Langer* u. *Dressler*, Med. Kl. 1928. — *Langer* u. *Peiser*, D. med. Woch. 1924, Nr. 42. — *Lamprecht*, D. med. Woch. 1924. — *v. Leeuwen*, ref. Zbl. f. Hyg. u. Gyn. 1928. — *Lennartz*, F. d. Th. 1925, H. 14. — *Lenzmann*, D. med. Woch. 1926, Nr. 38. — *Liepmann*, D. med. Woch. 1922. — *Lippert*, Derm. Woch. LXXXV, Nr. 31. — *Lissner*, D. med. Woch. 1924. — *Loeser*, Zbl. f. Gyn. 1922, Nr. 46; Med. Kl. 1922. — *Lutz*, D. med. Woch. 1929, Nr. 22. — *Mason Fr. S.*, ref. Derm. Woch. 1902. — *Minder*, Zt. f. Urol. XXI. — *Mühlhoff*, Derm. Zt. XLIII. — *Mühlpfordt*, M. med. Woch. 1927. — *Müller*, Kl. Woch. 1923. — *Mulzer*, Zt. f. Fortb. 1919, Nr. 13; Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Enke, Stuttgart 1929. — *Mulzer* u. *Keining*, D. med. Woch. 1929, Nr. 50; Vortrag: Kongr. d. Derm. Ges. Königsberg 1929. — *Nagell* u. *Langhans*, M. med. Woch. 1928. — *v. Neergaard K.*, Kl. Woch. 1923, 2. Jahrg., Nr. 36; Zt. f. Path. u. Pharm. 1923; Schweiz. med. Woch. 1925, Nr. 29. — *Oelze*, D. med. Woch. 1925, Nr. 27. — *Oppenheimer*, M. med. Woch. 1922. — *Oppenheim* u. *Freund*, Wr. med. Woch. 1928, Nr. 37. — *Orlowski M.*, Med. Kl. 1924; D. med. Woch. 1928. — *Patzschke* u. *Hartmann*, M. med. Woch. 1924. — *Paul Th.*, Zt. f. Elektrochemie 1912, Nr. 18. — *Paul* u. *Krönig*, Zt. f. phys. Chem. 1896, Nr. 21. — *Perl*, Zt. f. Fortb. 1922. — *Perutz*, Wr. med. Woch. 1923; Die medikamentöse Behandlung der Harnröhrengonorrhöe. Urban & Schwarzenberg 1925. — *Petermeyer*, D. med. Woch. 1926, Nr. 52. — *v. Petzold*, D. med. Woch. 1925. — *Picker*, Zt. f. Urol. 1916, X. — *Piorkowski*, Derm. Woch. 1922. — *v. Polony*, Derm. Woch. 1924, Nr. 27. — *Radnai*, Wr. kl. Woch. 1922. — *Rayka* u. *Gyula*, ref. Zbl. f. Gyn. 1927, XXII. — *Richter*, D. med. Woch. 1922; Zt. f. Urol. 1921, XV. — *Riecke*, A. f. Derm. u. Syph. 1919, CXXVI. — *Rosenthal*, Kl. Woch. 1922. — *Rosenthal* u. *Zeltner*, Derm. Woch. 1926, LXXXII. — *Ruete*, Kl. Woch. 1925. — *Saalfeld*, Th. d. G. 1923. — *Saigrajeff* u. *Linde*, Derm. Woch. 1928, Nr. 21. — *Savnik* u. *Truttwin*, Med. Kl. 1924. — *Schapiro*, Med. Kl. 1925, Nr. 25. — *Schlee* u. *Thiessenhusen*, Biochem. Zt. 1924, CLI. — *Schnepp*, Wr. med. Woch. 75. Jahrg., Nr. 9. — *Scholtz*, D. med. Woch. 1922; Med. Kl. 1922. — *Scholtz* u. *Richter*, Mon. f. Geb. u. Gyn. 1922. — *Schönhoff*, Zbl. f. Derm. 1924. — *Schreiber*, D. med. Woch. 1922. — *Schubert* u. *Baumgartner*, M. med. Woch. 1926, Nr. 6. — *Siebert*, Zt. f. Hyg. 1910, Nr. 65. — *Siebert* u. *Cohn*, D. med. Woch. 1923, Nr. 26. — *Siemens*, M. med. Woch. 1927, Nr. 45. — *Simon*, Derm. Woch. 1923; Med. Kl. 1925, Nr. 89. — *Spiethoff*, F. d. Th. 1928, H. 1. — *Spiro*, D. med. Woch. 1926. — *Sprinz*, Zt. f. Urol. 1926, XX. — *Steinbiss*, Derm. Woch. 1923, LXXVII. — *Stümpke*, Med. Kl. 1924. — *Stutzin*, Zt. f. Urol. 1927, H. 2; Derm. Woch. 1929, Nr. 28. — *Tansard*, Presse méd. 1924, Nr. 30. — *Torssujev*, ref. Zbl. f. Hyg. u. Gyn. 1927. — *Tropper*, Wr. med. Woch. 1925, Nr. 42. — *Ullmann*, Wr. kl. Woch. 1924, Nr. 12. — *Vertun*, D. med. Woch. 1925. — *Vey*, Zbl. f. Gyn. 1923, Nr. 28. — *Weitgasser*, Wr. kl. Woch. 1922. — *Wiener*, D. med. Woch. 1923; Sitzung d. Schles. Derm. Ges. am 22. Nov. 1924. — *Zakarias L.*, Med. Kl. 1924, 20. Jahrg. — *Zinsser*, M. med. Woch. 1922. — *v. Zumbusch*, Wr. med. Woch. 1925; M. med. Woch. 1923 und 1924.

# Gelenkrheumatismus.

Von Dr. **Gertrud Enke,**

aus der medizinischen Klinik der Universität Halle-Wittenberg.

Mit 3 Abbildungen im Text.

Die Bezeichnung Rheumatismus für im Körper herumziehende, hauptsächlich Muskeln und Gelenke betreffende Schmerzen gebraucht als erster *Ballonius* (in der Mitte des XVII. Jahrhunderts), während sonst in der älteren Literatur als Rheuma etwa der Katarrh im heutigen Sinne und Gelenkerkrankungen ganz allgemein als Arthritis genannt werden.

Obgleich in der folgenden Zeit häufig auf die typischen Symptome des Gelenkrheumatismus hingewiesen wurde — z. B. von *Cullen* auf die Flüchtigkeit der Gelenkerscheinungen, das Fieber und die Neigung zu profusen Schweißen, von *Bouillaud* auf die Zusammengehörigkeit von Fieber, Gelenkschwellungen und Herzaffektionen und deren Zusammenhang mit Chorea minor und Erythemen — wurde er doch lange nicht als gesonderte Krankheitseinheit hervorgehoben, sondern der großen Gruppe rheumatischer Erkrankungen zugerechnet, die alle möglichen Gelenk- und andere Affektionen, hauptsächlich durch Erkältungen bedingte, umfaßte.

*Friedländer*[1, 2] stellte 1885 auf dem Wiesbadener Kongreß den akuten Gelenkrheumatismus als selbständiges Krankheitsbild dar, als die bekannteste Erscheinungsform einer auf mykotischer Schädigung des Centralnervensystems beruhenden Erkrankung, die er „Rheumatismus centralis" nannte und als Krankheit sui generis von den übrigen Gelenkaffektionen absonderte.

Von *Gerhard*[3] wurden etwa 10 Jahre später die Gelenkerkrankungen nach ihrer Ätiologie voneinander getrennt: Dem echten, durch einen unbekannten Erreger hervorgerufenen Gelenkrheumatismus stellte er die falschen oder Rheumatoide gegenüber, die bei Pyämie, Puerperalfieber, Typhus, Ruhr, Scharlach, Diphtherie, Pneumonie, Gonorrhöe und Lues auftreten können. Die jetzt geläufige Nomenklatur stammt von *Quincke*: Polyarthritis rheumatica, gonorrhoica u. s. w.

Der akute Gelenkrheumatismus wird heute zu den akuten Infektionskrankheiten gerechnet. Sein Erreger ist bis jetzt nicht bekannt.

Vor Kenntnis der Bakterien wurden als Ursache einerseits Kälteeinwirkungen angesehen, die zu Circulationsstörungen in den Gelenken führen sollten, anderseits Stoffwechselanomalien, wie pathologische Milchsäurebildung im Muskel (*Fuller*), die eine lokale bzw. centrale Schädigung hervorrufen sollten. Ferner dachte man an Wirkung von im Magen-Darm-Tractus entstehenden Giften

(*Bell*), an irgendwelche Läsion hypothetischer Gelenkcentren im Centralnervensystem, eine Theorie, wie sie auch *Friedländer* vertrat.

*Hüter* war der erste, der die Polyarthritis durch eine Bakterieninvasion bedingt ansah, in der Weise, daß von einem Endokardherd aus das Virus auf dem Blutwege verschleppt würde und es dann im Gelenk, am Herzbeutel, an der Pleura zu Metastasen käme.

Von dieser Vorstellung ausgehend, suchte man den Erreger hauptsächlich im Blut, in den Gelenkergüssen, in Endokard- und Pleuraauflagerungen. Die Frage war, ob man von dort Bakterien kultivieren und ob man mit diesen Kulturen im Tierversuch ein dem Rheumatismus gleiches oder ähnliches Krankheitsbild erzeugen könnte.

Von der großen Anzahl von Untersuchungen, die seither unternommen worden sind, seien nur einige wichtige angeführt. Man fand sowohl Streptokokken (*Lion, Buday*) wie Staphylokokken (*Sahli*), Diplokokken (*Menzer*) im Blut, in den nichteitrigen Gelenkergüssen, in Endokard- und Pleuraauflagerungen, wie im Gehirn; ferner Anaërobier, wie sie *Achalme* als erster beobachtete, die teilweise auch für Tiere pathogen waren.

*Poynton* und *Paine*[4] entdeckten den Diplococcus rheumaticus, der beim Kaninchen die gleichen Herz- und Gelenkaffektionen erzeugte und sich aus Blut und Gelenkergüssen wiederum kultivieren ließ.

Auch der Streptococcus viridans wurde wiederholt gefunden: *Reye*[5] konnte ihn regelmäßig aus den Endokardauflagerungen bei der verukösen Endokarditis züchten, Budapester Forscher[6] fanden ihn in 68% ihrer Polyarthritisfälle im Blute.

Man hielt es nach diesen positiven Befunden für wahrscheinlich, daß es sich um Metastasenbildung bei bakterieller Infektion handle, für die ein specifischer Mikroorganismus einerseits angenommen, anderseits nicht anerkannt wurde, wie schon *Sahli*[7] und *Singer*[8] betonten, die den Gelenkrheumatismus für eine mitigierte Staphylokokkenerkrankung hielten, für das verblaßte Spiegelbild pyämischer Zustände, welches schließlich auch durch andere Bakterien der Eitergruppe erzeugt werden könne. Auch *Menzer* hält die Specifität des Erregers für weniger wichtig als die Reaktionsfähigkeit des Organismus.

Von den Gegnern der Metastasenlehre wurde als Beweis angeführt, daß ebenso viele negative Untersuchungsbefunde vorliegen (*Chvostek, Michaelis, Pribram, Weichselbaum, Jochmann, Schottmüller*), ferner, daß auch die positiven kein sicherer Beweis seien, da einmal die Kultivierung von Bakterien nicht regelmäßig genug gelang, weiter das Tierexperiment oft negativ ausfiel, und weil man bei Untersuchungen, die post mortem angestellt werden, wie es zumeist geschah, positive Befunde nicht als einwandfrei ansehen kann, da für gewöhnlich agonal eine Bakterieninvasion ins Blut und in die Organe stattfindet.

*Chvostek*[9] wies als erster auf die Möglichkeit hin, daß nicht die Bakterien selbst das schädigende Agens darstellten, sondern ihre Toxine, die an der Eingangspforte (dafür hielt er Tonsillen und eventuell den Darmtractus) gebildet würden.

Seit der Kenntnis anaphylaktischer und allergischer Erscheinungen deutet man den Gelenkrheumatismus vielerseits in diesem Sinne.

So wird nach *Weintraud*[10] das Krankheitsbild durch Zusammenwirken zweier Komponenten, nämlich der bakteriellen Infektion und der individuellen Reaktion des Organismus auf diesen Infekt geprägt. Der Ablauf ist der, daß in dem „unbekannten Inkubationsstadium durch Bakterienproteine bzw. durch specifisch abgebautes Körpereiweiß eine Sensibilisierung des Organismus eintritt, die ihn zu allergischer Reaktion befähigt" (es handelt sich dabei eventuell um die Ablagerung toter Bakterienleiber in der Synovialmembran der Gelenke und im Endokard). Bei weiterhin eindringenden Bakterienproteinen kommt es dann zu einer anaphylaktischen Reaktion des sensibilisierten Organismus.

In ähnlicher Weise nehmen amerikanische Forscher (*Swift*[11]) die Bildung einer allergierenden Substanz am Primärherd an, die sich von dort im Organismus zur Sensibilisierung der Gewebe ausbreitet. Als Virus können sowohl Staphylokokken wie Streptokokken in Frage kommen.

Daneben wird noch heute z. B. von *Schottmüller*[12], *Krogius*[13] die Ansicht vertreten, daß die Polyarthritis rheumatica in gewissem Sinne ein septisches Krankheitsbild darstelle, d. h. die verschiedenen pathologischen Zeichen einer Sepsis aufweise: eine Eintrittspforte des Virus (den lymphatischen Rachenring), einen Sepsisherd (das Endokard), als echte hämatogene Metastasen die Gelenkaffektionen. Einen specifischen Erreger halten beide Autoren nicht für erwiesen.

Neben den schon früher zur Erforschung des Virus angewandten Methoden werden in letzter Zeit vielfach Versuche unternommen, wie sie erstmalig von *Strauss*[14] und *Lucas*[15] in der Literatur angegeben sind. Diese stützen sich auf die schon angeführte Tatsache, daß ein infizierter Organismus auf einen zweiten, gleichartigen Infekt anders zu reagieren pflegt als ein gesunder, nämlich allergisch. Demnach müßte es möglich sein, falls als Ursache einer rheumatischen Erkrankung eine vorhandene oder bereits abgeklungene Infektion mit Staphylokokken, Streptokokken oder anderen Kokken in Frage käme, durch Reinfektion mit diesen Bakterien oder ihren Toxinen beim Rheumatiker im Gegensatz zum Nichtrheumatiker eine allergische Reaktion hervorzurufen.

Versuchspersonen waren Patienten mit akutem, subakutem und chronischem Gelenkrheumatismus sowie mit Vitien, auf rheumatischer Basis entstanden, ferner Patienten mit Ischias und Nichtrheumatiker. Die Infektion geschah als Impfung wie bei der *Pirquet*-Impfung, Impfstoff war Ponndorf B, enthaltend neben dem Autolysat von Tuberkelbacillen das von Staphylo-, Strepto- und Pneumokokken. Als positiv wurden nur die Fälle angesehen, wo eine gleichzeitig angelegte A-T-Reaktion negativ war. Als Resultat ergab sich (wenn auch nicht mit Regelmäßigkeit) verschieden stark positive Reaktion bei subakuten und chronischen Fällen, wie bei Vitien (im Sinne der Allergie gedeutet), negative Reaktionen bei akuten Fällen (als mangelnde Allergie, Anergie gedeutet) und bei Nichtrheumatikern. Welche Allergene im Ponndorf B die positive Reaktion bewirken, lassen *Lucas* und *Strauss* vorerst dahingestellt.

Bei Anwendung der gleichen Methode kamen *Dittges* und *Fischer*[16] sowie *Loewenstein* und *Strasser*[17] zu anderen Ergebnissen. Sie fanden immer, auch beim Nichtrheumatiker, nur da eine positive Reaktion auf Ponndorf B, wo auch der AT positiv war, und sie halten deshalb das Autolysat der Tuberkelbacillen für das wirksame.

*Kaiser* und *Loebel*[18] impften mit den einzeln hergestellten Autolysaten des Ponndorf B und erhielten überall negative Resultate.

Auf Anregung meines Chefs, Herrn Professor *Brugsch*, wurden bei unseren Gelenkrheumatismen im akuten Stadium und später Intracutaninjektionen vorgenommen mit Toxinen hämolytischer Streptokokken, die aus den Rachenabstrichen unserer Polyarthritisfälle kultiviert waren, u. zw. mit Verdünnungen 1 : 10.000, 1 : 1000, 1 : 100 und 1 : 10 sowie mit den entsprechenden Kontrollösungen (d. h. im Wasserbad 2 Stunden lang erhitzten Toxinen). Bis zu 100facher Verdünnung gab es in keinem Falle eine positive Reaktion weder im akuten Stadium noch in der Rekonvaleszenz, noch bei den Kontrollpersonen, während bei Verdünnung 1:10 überall eine geringe lokale Rötung und Schwellung auftrat, die man aber nicht als specifisch verwerten kann, da sie auch in gleicher Weise durch die Kontrollösung hervorgerufen wurde (Eiweißwirkung).

Die folgenden Mitteilungen sollen keine umfassende vollständige Schilderung des Bildes der Polyarthritis rheumatica sein; sie beziehen sich vielmehr in der Hauptsache auf Beobachtungen und Untersuchungen an den Gelenkrheumatismen unserer Klinik mit besonderer Berücksichtigung der Angina in der Anamnese, der charakteristischen klinischen Merkmale: Gelenkaffektionen, Fieber, sowie der Blutveränderungen (Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit), des Urinbefundes, ferner der Herzkomplikationen und der pathologisch-anatomischen Veränderungen.

Die Beobachtungen erstrecken sich auf 45 Fälle einwandfreier Polyarthritis rheumatica. Davon waren 55% Männer, 45% Frauen, über die Hälfte im Alter von 20—30 Jahren, im übrigen in gleichem Prozentsatz im 2., 4. und 5. Dezennium, eine Verteilung, wie sie im wesentlichen den in den Statistiken angegebenen entspricht.

Beobachtungen an Kindern fehlen hier: Nach *Baginski*[19] ist auch im Kindesalter (im 7. bis 8. sowie im 13. bis 15. Lebensjahr besonders) der Gelenkrheumatismus eine sehr häufige Erkrankung.

Von Beruf waren unsere Patienten zumeist Landarbeiter, Schlosser, Hausmädchen. Eine Häufung von Fällen aus bestimmten Stadtvierteln oder Häusern wurde nicht gefunden, was nach Sammelforschungen (*Edlefsen*[20]) in manchen Städten so ausgesprochen war, daß an die Möglichkeit einer Kontaktinfektion gedacht wurde.

Soweit sich aus dem Klinikmaterial folgern läßt, fielen hier die meisten Erkrankungen auf November bis Dezember, ferner auf Februar bis März.

In der Familienanamnese spielten rheumatische Erkrankungen keine wesentliche Rolle: In 3 Fällen hatten der Vater oder die Mutter, in einem Falle die Ehefrau einen echten Gelenkrheumatismus durchgemacht. In der Literatur ist ein gehäuftes Auftreten in manchen Familien, besonders den tuberkulösen, in 35—58% der Fälle beschrieben worden (*Fuller, Cooke*).

Aus der eigenen Anamnese des Patienten interessierten eventuelle frühere Gelenkattacken, ferner die als Vorläufer angesehenen Erkrankungen, speziell die Angina.

Es handelte sich bei unseren Fällen zu zwei Dritteln um die erste Erkrankung mit Polyarthritis, bei den übrigen um das erste bis dritte, seltener das vierte Rezidiv, nach meist ein- bis mehrjährigem freien Intervall.

Eine Angina in der Anamnese gaben von 45 Patienten 25 als sicher an (in der Literatur schwanken die Zahlen zwischen 1·7% (*Pribram*) und 80% (*Fowler*). — Halsschmerzen, Drüsenschwellung und Fieber von 2—3tägiger Dauer lagen meist 8—14 Tage zurück; in einzelnen Fällen hatten sich die Patienten zwischendurch wieder völlig gesund gefühlt und gearbeitet, in anderen blieb ein Krankheitsgefühl bestehen bis zum Auftreten erneuter Temperatursteigerung und der Gelenkschwellungen. Seltener traten Angina und Gelenkaffektion gleichzeitig, einmal in umgekehrter Reihenfolge, auf (4 Tage später nach Angabe des Patienten).

Die übrigen Patienten machten zum Teil ungenaue, nicht verwertbare Angaben, zum Teil verneinten sie eine Halsentzündung mit Bestimmtheit. Von diesen hatten fast alle einen äußerlich normalen Tonsillenbefund, auf Druck keine Entleerung von Pfröpfen, im Abstrich keine pathologischen Keime.

Bei den Fällen mit positiver Anamnese war der Rachenbefund selten normal. Eine echte lakunäre Angina bestand nur in 2 Fällen. Sonst handelte es sich meist um chronische Tonsillitis: Tonsillen mehr oder weniger hypertrophisch, zerklüftet, oft reizlos, seltener hyperämisch; auf Druck entleerte sich zuweilen rahmige Masse. Bei der Untersuchung der Rachenabstriche wurden in zwei Dritteln hämolytische Streptokokken gefunden (d. h. im akuten Stadium, später wurde der Befund negativ), bei einem Drittel war das Resultat immer negativ. Von 20 Kontrollpersonen hatten 3 einen positiven Abstrich.

Auf die Bedeutung der Angina für den akuten Gelenkrheumatismus, die zwar auch heute noch teilweise bestritten wird, wurde schon seit langem immer wieder hingewiesen, z. B. *Trousseau, Chvosteck, Singer, Menzer, Curschmann, Veil*[21], die den lymphatischen Rachenring für die Eintrittpforte des Virus halten.

Als Beweis dieser Theorie wurden einmal die Tierversuche angesehen, wo es gelang, mit Kulturen, von den Tonsillen Rheumatischer gezüchtet, Gelenkschwellungen zu erzeugen (*Meyer, Glaser, Menzer, Billings, Davis*), ferner die therapeutischen Erfolge bei akuten wie chronischen Fällen durch Behandlung der Tonsillen, wie sie *Gürich*[22] und *Schichold*[23] empfohlen haben. *Gürich* nimmt ja an, daß der Erreger der rheumatischen Erkrankungen in den mit Eiter gefüllten Mandelgruben läge und bei dem Aufflackern einer chronischen Tonsillitis ins Blut eingeschwemmt würde. Dafür scheint ihm neben der Heilung auch der resistenten Fälle nach Beseitigung des Tonsillenherdes auch die experimentell erzeugbare Gelenkattacke beim beschwerdefreien Rheumatiker durch Tonsillenjodpinselungen und ähnliches zu sprechen.

Daß auch noch andere Krankheiten der Mundhöhle, speziell Zahnerkrankungen, ätiologisch in Frage kommen, sei in diesem Zusammenhange kurz erwähnt (orale Sepsis: *Paessler*, fokale Infektion: *Gins*).

An sonstigen Krankheitsvorläufern wurden hier in einzelnen Fällen Grippe (2mal), Erysipel, Exstirpation der Rachenmandel, Septumoperation (je 1mal) gefunden.

Infolge der relativ späten Einlieferung in die Kliniken entgeht uns oft der Beginn, d. h. die ersten Krankheitstage, wo bei allmählich ansteigender Temperatur die Gelenke nacheinander mit der typischen Schnelligkeit und Flüchtigkeit befallen werden.

Der Gelenkrheumatismus im ausgeprägten Anfall, in dem er zumeist zu uns kommt, bietet ein ganz bestimmtes Bild: Der Patient liegt gleichsam vorsichtig im Bett, ohne sich zu rühren, ängstlich interessiert für alles, was sich in seiner Nähe bewegt. Mit seiner fahlen Blässe erinnert er am ehesten an eine Chlorose, nur daß in manchen Fällen die Haut einen leicht bläulichen Schein hat; sie ist feucht, mit Schweiß bedeckt. Das Gesicht ist häufig ganz wenig pastös, die Pupillen sind auffallend weit. Die Gelenke — meist symmetrisch, wenn auch nicht gleich intensiv befallen — sind leicht gebeugt, häufig geschwollen und gerötet, stets äußerst schmerzhaft, bei der geringsten Bewegung, die im übrigen sowohl passiv wie aktiv völlig erhalten ist.

Fieber besteht in allen diesen Fällen (38·5—39·5° wurden zumeist gemessen, ganz selten über 40°); Schüttelfröste wurden in der Anamnese nicht angegeben und auch hier nicht beobachtet. Der oft dikrote Puls entsprach in seiner Frequenz meist der Temperaturlage. Zu erwähnen ist noch seltene leichte Milzschwellung.

Der weitere Verlauf (auf die angewandte Therapie wird weiter unten hingewiesen) gestaltete sich in unkomplizierten Fällen so, daß das Fieber, dessen Gipfel meist der bei der Einlieferung gemessene Wert darstellte, lytisch abfiel und nach 3—6 Tagen die normale Temperatur wieder erreicht war. Von gelegentlichen Erhöhungen auf subfebrile Werte beim Rezidiv abgesehen, blieb sie, wenn nicht Komplikationen auftraten, auch später normal. In der gleichen Zeit gingen auch die Gelenkschwellungen zurück, die Schmerzen verschwanden, und es blieb meist nur ein Gefühl der Schwere übrig.

Diese Art des Verlaufes entspricht dem monoleptischen Gelenkrheumatismus *Friedländers*, gekennzeichnet durch einmaligen Ablauf eines bestimmten Cyclus: Fieber, bestehend aus einer progredienten Periode, einer maximalen Spitze und einer Descensionsperiode, begleitet von Gelenkerscheinungen, die alle großen Gelenke nacheinander in gesetzmäßiger Reihenfolge, vom Fuß an aufwärts steigend, symmetrisch befallen sollen, u. zw. nur einmal während eines Cyclus.

Wie es bei vielen Fällen bei diesem einen Cyclus blieb, so kam es in den anderen (in überwiegender Anzahl) zu ein oder mehrmaligen Rezidiven: polyleptischer Verlauf im Sinne *Friedländers*. Meist lag zwischen den einzelnen Cyclen ein 8—10tägiges freies Intervall; zuweilen ein längeres, seltener wurde durch das schnelle Aufeinanderfolgen der Eindruck einer kontinuierlichen Gelenkaffektion erweckt. Die Rezidive boten im allgemeinen das Bild einer leichteren Erkrankung mit subfebrilen Temperaturen und Schmerzhaftigkeit oft nur eines Gelenks.

Während *Friedländer* für die Erkrankung der Gelenke eine feste Reihenfolge annahm und jede Änderung als atypisch bezeichnete, glaubt man heute, daß für die Auswahl beim Erkranken auch die Beanspruchung ausschlaggebend ist, in dem Sinne, daß die am meisten beanspruchten Gelenke zuerst und am stärksten befallen werden (Beobachtungen an Linkshändern, wo die Erkrankung in den Gelenken des linken Armes begann und am ausgesprochensten war, ferner an Geigern, wo die Erkrankung der linken Hand im Vordergrund stand).

Bei unseren Patienten sahen wir beim ersten Anfall Fuß- und Kniegelenkaffektionen am häufigsten, dann folgten Hand, Schulter und Ellenbogen, die wiederum beim Rezidiv häufiger befallen waren. Finger-, Hüft- und Kiefergelenke

sowie Wirbelsäule erkrankten weitaus seltener (bei Kindern werden gerade Hüftgelenke und Wirbelsäule öfters betroffen). Von den klassischen Merkmalen der Entzündung (Tumor, Rubor, Dolor, Calor) war der Schmerz regelmäßig vorhanden, während Röte, Hitze und Schwellung mehrfach fehlten. Schweregefühl als letzter Rest in einem einzigen Gelenk, besonders einer Schulter, blieb oft hartnäckig lange bestehen.

Urinveränderungen: Wie bei anderen akuten Infektionskrankheiten finden sich auch beim Gelenkrheumatismus Veränderungen des Urins: Verminderung der Tagesmenge (600—800 $cm^3$) bei erhöhtem specifischem Gewicht (bis 1030) in der Fieberperiode, ferner Albuminurie und pathologischer Sedimentbefund.

Eine Eiweißausscheidung war in den meisten Fällen (80%) vorhanden, meist nur in Spuren, nach *Esbach* nicht meßbar. Sie verschwand am Ende der 1. oder am Anfang der 2. Woche, d. h. mit Abklingen des Fiebers und der Gelenkerscheinungen, wenn nicht Herzkomplikationen auftraten.

Im Sediment waren Urate, seltener Oxalate, vermehrt. In 15% der Fälle fanden sich hyaline bzw. granulierte Cylinder und Erythrocyten in der 1. und 2. Woche. Als Ursache kommt eine renale Lokalisation der rheumatischen Erkrankung in Frage (*Berardioone*) parallel zur Gelenkaffektion, mit gleicher Flüchtigkeit und völliger Restitutio ad integrum; daneben wird auch der Salicylmedikation ein gewisser Einfluß zugeschrieben (*Brugsch*[24]). Daß es sich nicht um eine echte Nephritis handelt, wird fast allgemein vertreten. Nierenerkrankungen in diesem Sinne im Verlauf der Polyarthritis rheumatica gelten als sehr selten. Wenige Fälle von echter hämorrhagischer Nephritis sind beschrieben.

Blutveränderungen: 1. Blutbild: Die auffällige Blässe des Gelenkrheumatismus erklärt man sich in zweierlei Weise: einerseits wird eine Veränderung des roten Blutbildes im Sinne einer sekundären Anämie angenommen, anderseits eine mangelhafte Hautdurchblutung bei nicht wesentlichen Blutveränderungen.

Nach *Heyem* gehört der Gelenkrheumatismus zu den Krankheiten, die die roten Blutkörperchen am stärksten zerstören, so daß es zu einer Anämie kommt, die in schweren Fällen mit häufigen Rezidiven hohe Grade erreichen kann (Erythrocytenwerte von 1—$1^1/_2$ Millionen).

Auch Mitteilungen von anderer Seite (*Takeno*[25]) bestätigen die Anämie. Dagegen betont die größere Anzahl der Autoren (*Naegeli, Schilling, Türk, Korowiki* u. a.) die auffallend geringen Veränderungen und erklärt die Blässe mit einer angiospastischen Neurose.

Bei der Einlieferung in die Klinik, d. h. zumeist im akuten Anfall, fanden sich bei unseren Patienten Hämoglobin und Erythrocyten in 20% völlig normal. Bei den übrigen bestand eine Abnahme mäßigen Grades, zumeist Hämoglobin 70—75%, Rote 3·6—4 Millionen. Niedrigste Zahlen waren 55% Hämoglobin bei 3·1 Millionen Roten. Diese Werte erscheinen relativ hoch, wenn man sie vergleicht mit denen anderer blasser Patienten, z. B. ausgebluteter Carcinome oder Magengeschwüre, bei denen dem gleichen Grad der Blässe etwa 40% Hämoglobin entsprechen mögen. Formveränderungen der Roten (Mikro-Makro-Poikylocytose), kernhaltige Rote fehlten immer. Bei der Nachuntersuchung vor der

Entlassung war mehrfach ein Ansteigen um 10—15% Hämoglobin bzw. eine Million Rote zu beobachten. Im übrigen hatten sich die Werte kaum verändert, während die Hautfarbe des Patienten meist wieder normal war. Es schien demnach, daß die schlechte Hautdurchblutung eine größere Rolle für das Kolorit spielte als die Anämie.

Über das weiße Blutbild stimmen die Angaben in der Literatur annähernd überein. Man fand im Anfang meist eine mäßige Leukocytose von 9000—12.000, obere Grenze 15.000, die zuweilen, aber immerhin selten, überschritten wurde.

Die hier erhobenen Befunde sind folgende: 1. Krankheitswoche: In 3 Fällen trotz subfebriler Temperatur und Gelenkbeschwerden normale Werte (Nüchternwerte, bis 8000 gerechnet). Im übrigen überall 10.000 bis etwa 15.000, einmal 18.000, einmal 22.000 (mit Pneumonie komplizierter Fall), 2. Krankheitswoche: In leichten Fällen wieder normale Zahlen, sonst auf 9000—10.000 erhöhte, bei Herzkomplikationen unverändert 12.000—14.000.

In die 3. bis 5. Krankheitswoche fiel zumeist die Rückkehr zu normalen Werten, von den komplizierten Fällen abgesehen, die zum Teil bis in die 8. bis 9. Woche hinein auf 10.000—11.000 blieben.

Zum Fieber bestand ein Parallelismus insofern, als anfangs hohe Temperatur und höchste Leukocytenzahlen zusammenfielen. Im weiteren Verlauf überdauerte die Leukocytose teilweise die Fieberperiode (beim monoleptischen Verlauf), ferner trat bei nochmaligem Temperaturanstieg beim Rezidiv eine erneute Leukocytenvermehrung kaum ein.

Im Differenzbild, das gleichzeitig mit der Zählung der Weißen verfolgt wurde, war im akuten Stadium eine starke relative und absolute Vermehrung der neutrophilen Segmentkernigen (z. B. 88% bei 14.000 Weißen = 12.440) und eine relative (nicht absolute) Lymphopenie (z. B. 10% bei 14.000 = 1400) feststellbar. Im Laufe der Erkrankung änderte es sich darin, daß die Neutrophilen auf Kosten der Lymphocyten abnahmen, so daß zunächst ein normales Differenzbild, dann eine relative und absolute Lymphocytose etwa von der 3. Woche an entstand (maximal 52% bei 7000 = 3600 Lymphocyten im Kubikmillimeter), die oft nach 2 Wochen wieder verschwand, häufig auch durch die ganze Rekonvaleszenz bestehen blieb. Hohe Leukocytenzahlen und Neutrophilie gehörten zusammen; bei Einsetzen der Lymphocytose war die Zahl der Weißen meist schon wieder normal. Wo eine längere Beobachtung möglich war, entwickelte sich häufig eine erhebliche Eosinophilie, z. B. 1. und 2. Woche 0%, 3. Woche 2%, 4. Woche 2%, 6. Woche 5%, 7. Woche 11%, 8. Woche 12%, 9. Woche 17%, dann wieder abnehmend bis 3% in der 14. Woche.

Jugendformen der Weißen waren selten, Degeneration im Sinne von Vakuolenbildung im Plasma bei schweren Fällen häufiger vorhanden.

Als typische Veränderungen des Blutbildes fanden sich demnach: eine mäßige Anämie, Leukocytose und Neutrophilie im akuten Stadium, mit Verminderung der Eosinophilen und Lymphocyten; in der Rekonvaleszenz postinfektiöse Eosinophilie und Lymphocytose.

Die Verwertbarkeit des weißen Blutbildes für die Beurteilung des Krankheitsprozesses ist nach den obigen Befunden beschränkt. Ein hoher Leukocytenwert im Anfang besagt nichts über die Stärke der Attacke, nichts über den zu

erwartenden späteren Verlauf. Normale Leukocytenzahlen beweisen ferner nicht, daß der Infekt überwunden ist, wie die häufig noch mehrmals auftretenden Rezidive bei solchen Werten zeigen. Das Differenzbild ist eher zu verwerten, da der Grad der Neutrophilie deutlich in Beziehung zur Schwere des Anfalls und des weiteren Verlaufs steht. Das Einsetzen einer Lymphocytose bzw. Eosinophilie spricht immer für eine gewisse schon erworbene Abwehrfähigkeit des Organismus.

2. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit: Ein feineres Diagnosticum als das Blutbild ist die Senkungsreaktion. Die Polyarthritis rheumatica gehört zu den Erkrankungen mit höchster Senkungsgeschwindigkeit; ähnlich hohe Werte weisen auf: Sepsis, starke Anämien, exsudative Tuberkulose, Pneumonie im Lösungsstadium, Pleuritis, Endokarditis, gonorrhoische Arthritis, Gicht im Anfall. Im akuten Stadium senkten ein Drittel unserer Patienten über 100 *mm* in 1 Stunde (es handelt sich bei allen diesen Werten um Nüchternbestimmungen nach der Methode *Westergreen*). Der höchste beobachtete Wert war 142 *mm*. Das zweite Drittel senkte zwischen 50 und 100 *mm* in 1 Stunde, von den übrigen alle bis auf 2 Fälle leicht beschleunigt; diese 2 trotz starker Gelenkerscheinungen und Temperaturerhöhungen bis 38° normal. Meist entsprachen sehr hohe Anfangswerte den ausgedehntesten Gelenkbefunden, weniger der Temperaturhöhe.

Während bei unkomplizierten Fällen in der 2. bis 3. Woche ein steiler Abfall auf mittlere Werte stattfand, blieben bei Herzkomplikationen durchweg hohe Werte über 100 bis in die 4. und 5. Woche hinein bestehen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung nahm die Senkungszeit dann langsamer ab: teilweise kontinuierlich trotz Rezidiven, teilweise mit entsprechender geringer und schnell vorübergehender Erhöhung. Einige leichte monoleptische Fälle senkten schon in der 3. Woche normal, unkomplizierte polyleptische in der 5. bis 7. Woche. Bei komplizierten und solchen mit häufigen Rezidiven zog sich die Beschleunigung bisweilen bis in die 12. bis 13. Woche hin.

1. Beispiel eines leichten monoleptischen Falles: 1. Krankheitswoche 129 *mm*, 2. Krankheitswoche 40 *mm*, 3. Krankheitswoche 6 *mm*, 4. Krankheitswoche 3 *mm*.

2. Beispiel eines polyleptischen Falles ohne Herzkomplikation: 1. Krankheitswoche 85 *mm*, 2. Krankheitswoche 40 *mm*, 3. Krankheitswoche 19 *mm*, 4. Krankheitswoche 20 *mm* (Rezidiv), 5. Krankheitswoche 10 *mm*, 6. Krankheitswoche 12 *mm* (Rezidiv), 7. Krankheitswoche 4 *mm*, 9. Krankheitswoche 3 *mm*.

3. Beispiel eines polyleptischen Falles mit Polyserositis: 1. Krankheitswoche 132 *mm*, 2. Krankheitswoche 120 *mm*, 3. Krankheitswoche 120 *mm*, 4. Krankheitswoche 108 *mm*, 5. Krankheitswoche 115 *mm*, 6. Krankheitswoche 89 *mm*, 7. Krankheitswoche 56 *mm*, 8. Krankheitswoche 35 *mm*, 9. Krankheitswoche 18 *mm*, 10. Krankheitswoche 32 *mm*, 11. Krankheitswoche 30 *mm*, 12. Krankheitswoche 32 *mm*, in der 14. Krankheitswoche mit 28 *mm* in 1 Stunde entlassen.

Beziehungen zwischen Fieber und Senkungsgeschwindigkeit waren nicht sehr ausgesprochen, schnelle Senkung bei relativ niedriger Temperatur kam ebenso vor, wie das umgekehrte Verhalten. Bei völlig normaler Temperatur blieb ferner eine oft wochenlange Beschleunigung bestehen.

Mit hohen Senkungswerten stimmten im Blutbild die starke Neutrophilie überein, Lymphocytose und Eosinophilie mit den annähernd normalen.

Zwischen Schwere des Krankheitsbildes und der Senkungszeit war die Parallelität am deutlichsten. Dies bezog sich weniger auf die Anfangswerte, die, wie die Leukocytenzahlen nicht verraten, wie sich der Verlauf gestalten wird, sondern auf die Werte nach Abklingen des akuten Stadiums. Allgemein gilt, daß, so lange eine Senkungsbeschleunigung besteht, Rezidive und Komplikationen noch drohen, wenn sonst kein objektiver Befund mehr da ist und der Patient sich völlig wohl fühlt, d. h. eine Polyarthritis ist erst dann als geheilt anzusehen, wenn die Senkungszeit wieder normal ist.

Die oben angeführten Ergebnisse sind übereinstimmend mit Angaben in der Literatur von *Neergard*[26], *Dittges*[27], *Kahlmeter*[28], *Steenberg*[29], *Hermann*[30].

Komplikationen: Von den Komplikationen sind die wichtigsten die von Seiten des Herzens: Endo-Myokarditis, Pankarditis, mit exsudativer Pleuritis kombiniert als Polyserositis, die die größte Gefahr quoad vitam darstellen.

Die Herzaffektionen im Verlauf des Gelenkrheumatismus — als komplizierende oder koordinierte Erkrankung angesehen — sind schon seit langem bekannt. *Bouillaud* erwähnt sie schon, *Friedländer* beschreibt sie als zum typischen rheumatischen Cyclus gehörend, meist als Vagusneurose, seltener primär als Karditis zu deuten.

Über die Häufigkeit sind die Meinungen geteilt. Abgesehen davon, daß die Endokarditis (*Harras*[31]) oder Myokarditis (*Mosler*[32]) für überwiegend gehalten werden, sind 20—60% (*Brugsch*[33]) für Herzerkrankungen überhaupt angegeben. Beim Erwachsenen ist dabei das 3. Dezennium bevorzugt. Beim Kind ist die Herzaffektion viel häufiger; dort beherrscht sie vielfach das Krankheitsbild, während die Gelenkerscheinungen zurücktreten. Als Ausgang stehen die kompensierten Vitien (44% nach *Harras*) an der Spitze, meist Mitral-, seltener Aortenvitien. Zuweilen kommt es auch, besonders beim Kind, zu Synechie des Herzbeutels. Häufig ist offenbar die Herzaffektion anfangs latent — die Patienten zeigen nach überstandenem Gelenkrheumatismus keinen pathologischen Befund am Cor — sie wird erst später manifest. Es handelt sich dabei zum Teil wieder um Vitien, zum Teil um eine schleichend verlaufende Endokarditis im Sinne einer lenta. Nach *Leschke*[35] sind etwa 50% aller Lentafälle frühere Gelenkrheumatismen.

Von unseren Patienten bekamen 18 eine Herzaffektion. Der Beginn fiel in die 1. und 2. Woche nach dem akuten Stadium, einmal in die 5. Woche (bis zur 7. Woche sind nach Literaturangaben beobachtet worden). Noch ehe ein objektiver Befund nachweisbar war, gaben die Patienten Enge in der Brust, Druckgefühl unter dem Sternum, leises Stechen beim Atmen an. Die Temperatur, die in diesen Tagen meist schon normal war, stieg erneut auf subfebrile Werte. Der Puls kletterte über 100 pro 1 Minute, wurde weich, blieb jedoch meist regelmäßig, der Blutdruck sank. Der Herzspitzenstoß war sichtbar und breit tastbar, die relative Dämpfung zuweilen nach rechts etwas verbreitert. Systolische Geräusche über der Spitze, akzentuierter 2. Pulmonalton, waren der häufigste Befund. Reibegeräusche an der Basis traten, schnell vorübergehend, seltener auf. Linksseitiges pleuritisches Reiben war relativ oft zu hören. Während es zumeist

bei diesem Befund blieb, kam es in einigen Fällen zu deutlicher Myokardschädigung mit ausgesprochener Bradykardie (44 pro 1 Minute), wie perpetueller Arythmie, Bigeminie, starker Dilatation, besonders des linken, weniger des rechten Herzens; ferner bei 3 Patienten zu einer schweren Polyserositis mit großem Herzbeutel- und Pleuraerguß. Ad mortem führte die Herzaffektion in einem Falle, 8mal bestand bei der Entlassung ein Mitralvitium, einmal mit Aortenvitium kombiniert.

Von anderen Komplikationen wurden weder isolierte Pleuritis, noch Iritis, noch Hyperpyrexie oder Chorea (Kinder befanden sich nicht unter unseren Patienten) gesehen. In einem Falle trat eine croupöse Pneumonie auf.

Es folgt ein kurzer Auszug aus der Krankengeschichte dreier Fälle (1. unkomplizierte Polyarthritis rheumatica ohne Rezidiv, 2. Komplikation mit Endokarditis, 3. Polyserositis rheumatica). Auf den beiliegenden Kurven sind Senkungszeiten, weißes Blutbild sowie Gelenkaffektionen und Temperaturverlauf dargestellt.

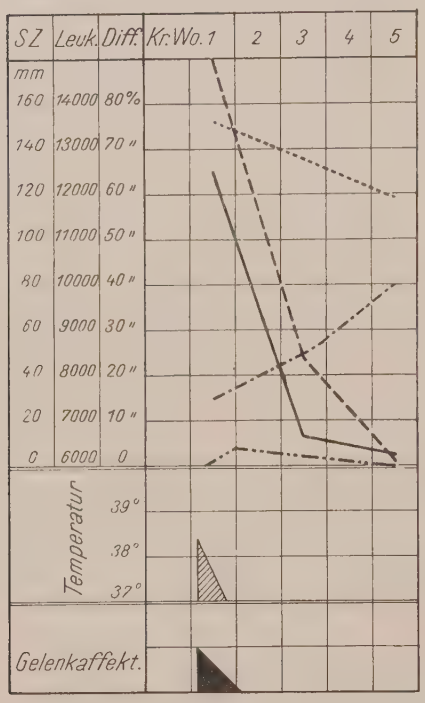
Fall 23. R., Frau, 30 Jahre. Familienanamnese ohne Befund. Als Kind Masern, später häufig Anginen, sonst nie ernstlich krank gewesen. Vor 14 Tagen Fieber und starke Halsschmerzen, die nach 3 Tagen wieder verschwunden sind. 10 Tage darauf erneut Temperatur bis 39°, schmerzhafte Anschwellung des linken und rechten Fußgelenks, darauf beider Kniegelenke, Schmerzen in der linken Schulter, starker Schweißausbruch. Bei der Einlieferung am 2. Krankheitstage sind beide Schultergelenke leicht geschwollen, beide Knie- und Fußgelenke stark geschwollen und gerötet, heiß, äußerst schmerzhaft. Temperatur 38·4°. Die Haut ist blaß, fahl, mit Schweiß bedeckt. Gesicht leicht pastös. Mydriasis. Tonsillen groß, rot. Submandibulardrüsen geschwollen und schmerzhaft. Lunge und Herz ohne Befund. Milz nicht tastbar. Urin: Spuren Eiweiß, im Sediment Oxalate und Leukocyten. Hämoglobin 73%, Rote 3·7 Millionen, Leukocyten 15.400, Neutrophilie von 76%, Senkungsgeschwindigkeit 129 *mm* in 1 Stunde. Behandlung mit Natrium salicylicum, örtlich mit Ichthiolpackungen. Am 5. Krankheitstage Temperatur normal, Gelenke frei. Die Salicylmedikation wurde noch 2 Wochen fortgesetzt, es traten weder Rezidiv noch irgend welche Komplikationen auf. Am Ende der 5. Woche wurde Patientin geheilt entlassen. Über Blutbild und Senkungszeit während des Verlaufs der Krankheit s. Kurve.

Fall 12. D., Mann, 26 Jahre alt. Familienanamnese ohne Befund. Als Kind Masern, sonst nie ernstlich krank gewesen. Vor 3 Tagen Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Drüsenschwellungen am Halse, Fieber. Tags darauf schmerzhafte Anschwellung des rechten Kniegelenks, dann folgten nachts und am nächsten Tage Schwellungen und Rötung des linken Kniegelenks, beider Fuß- und Handgelenke. Am 4. Krankheitstage Einlieferung in die Klinik: Haut blaß, starker Schweiß, Mydriasis, rechtsseitige Angina lacunaris mit Halsdrüsenschwellung, beide Hand- und Kniegelenke, links stärker als rechts, geschwollen, leichte Rötung des rechten Handgelenks. In allen diesen Gelenken starke Schmerzhaftigkeit bei Bewegungen. Herz, Lunge ohne Befund. Urin: Eiweiß +, im Sediment Erythrocyten und einzelne hyaline Cylinder. Senkungszeit 110 *mm*, Leukocyten 15.000, davon 80% Neutrophile. Hämoglobin 90%, Rote 4·9 Millionen, Temperatur 38·5°. Innerhalb von 4 Tagen sank bei Salicylsäuretherapie (8; 10; 8; 6 *g*) die Temperatur auf 37·2°, die Gelenke waren bis auf ein Schweregefühl frei. Die Senkungszeit sank auf mittlere Werte. Leukocyten 10.000 (s. Kurve). Vom 9. Krankheitstage ab stieg die Temperatur erneut an, Patient klagte über Stechen in der Brust und leichte Atemnot, Pulmo: leises pleuritisches Reiben links hinten, Herz: Spitzenstoß im 5. Intercostalraum in der M. C.-Linie sichtbar und tastbar. Weiches systolisches Geräusch an der Spitze, 2. Pulmonalton betont. Aktion beschleunigt, regelmäßig. Puls 104 pro 1 Minute, weich, regelmäßig. Blutdruck 96 : 40 *mm* Hg (Endokarditis). Nach etwa 1 Woche keinerlei subjektive Beschwerden mehr. Temperatur klingt allmählich ab, ist am Ende der 3. Woche wieder normal. Pulmo ohne Befund. Herz: leises systolisches Geräusch an der Spitze, klappender 2. Pulmonalton, Dämpfung nicht verbreitert. Puls von normaler

Frequenz, gut gefüllt, regelmäßig. Blutdruck 115 : 65 *mm* Hg. Gelenkbeschwerden waren während der ganzen Zeit dauernd vorhanden, von einem Gelenk zum anderen ziehend, die einzelnen Gelenke immer wieder, allmählich weniger intensiv, befallend (Cyclen ohne Intervall). Von der 5. Woche an kein Rezidiv mehr. Entwicklung einer starken Eosinophilie und Lymphocytose. Bei der Entlassung am Ende der 6. Woche ist Patient völlig beschwerdefrei.

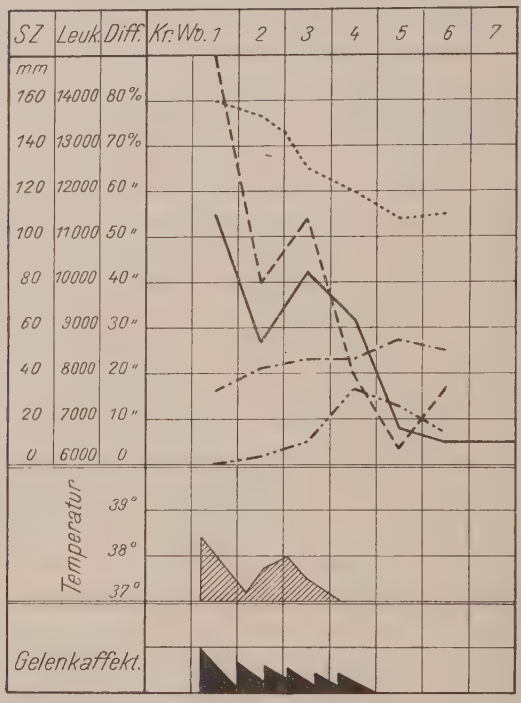
Fall 9. S., Mann, 23 Jahre alt. Mutter leidet an Rheumatismus. Patient hatte als Kind Scharlach, Diphtherie, mit 12 Jahren zum erstenmal Gelenkrheumatismus, mit 16 und 21 Jahren Rezidiv, stets im Anschluß an eine Angina. Seit dem 16. Jahre besteht ein Herzfehler. Patient hat aber nie stärkere Beschwerden von seiten des Herzens gehabt. Vor 8 Tagen erkrankte er mit Halsschmerzen und Fieber, es bildete sich ein Tonsillarabsceß links, der

Fig. 76.




..... = Neutrophile (Segmentk.)
– · – · – = Lymphocyten
– · · – · · – = Eosinophile
Kr.Wo. = Krankheitswoche
——— = S.Z. (Senkungszeit)
— — — = Leukocytenzahl
} in Prozenten

Fig. 77.

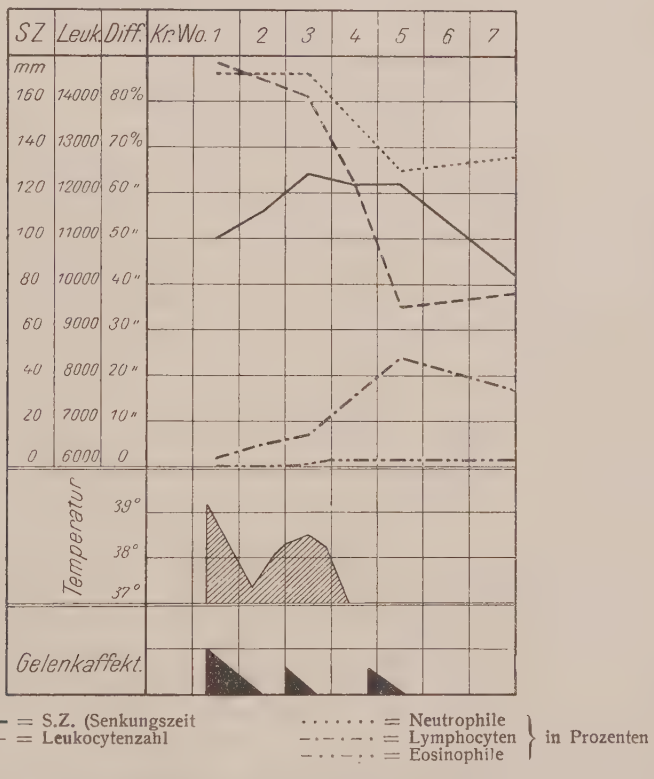



——— = S.Z. (Senkungszeit)
— — — = Leukocytenzahl
..... = Neutrophile
– · – · – = Lymphocyten
– · · – · · – = Eosinophile
} in Prozenten

nach 4 Tagen inzidiert wurde. Tags darauf Anschwellung des linken Kniegelenks mit Rötung und starkem Schmerz. Während der beiden folgenden Tage wurden nacheinander das rechte Knie- sowie beide Fuß-, Hand- und Ellenbogengelenke befallen. Es bestanden starke Schweiße. Einlieferung in die Klinik am 4. Krankheitstage. Status: Habitus asthenicus, Haut blaß, fahl, mit Schweiß bedeckt, Mydriasis. Beide Handgelenke stark gerötet, heiß, geschwollen, beide Fuß- und Kniegelenke ebenfalls, jedoch weniger ausgesprochen. Starke Schmerzen bei der geringsten Bewegung. Tonsillen groß, rot, links stärker als rechts, zerklüftet, linker Gaumenbogen vorgewölbt. Halsdrüsenschwellung links. Pulmo: leises pleuritisches Reiben links hinten unten, sonst ohne Befund. Cor: Dämpfung regelrecht, leises systoliches Geräusch über der Spitze, Aktion regelmäßig, Pulsus celer 124 pro 1 Minute, regulär. Blutdruck 118 : 52 *mm* Hg. Temperatur 39·2°. Urin: Eiweiß +. Im Sediment Leukocyten, Erythrocyten und einzelne hyaline Cylinder. Blutsenkungszeit 100 *mm*, Leukocyten 18.000, 85% Neutrophile. In den folgenden 6 Tagen gehen unter Salicyltherapie die Gelenkbeschwerden zurück, die Temperatur sinkt auf subfebrile Werte. Dann treten erneut Temperatursteigerungen auf.

bis 38·5°. Herzdämpfung wird nach links und rechts breiter. Spitzenstoß wird breit tastbar, liegt dann innerhalb der Dämpfung und wird undeutlicher fühlbar. Herz-Leber-Winkel wird stumpf. Intercostalräume verstreichen. Über der Herzspitze gießendes systolisches Geräusch, 1. Ton undeutlich, reibende Geräusche über der Herzbasis in der Diastole. Puls dikrot, 120 pro 1 Minute, periodenweise völlig irregulär. Blutdruck 98 : 40 *mm* Hg. Pulmo: Links hinten handbreite Dämpfung mit abgeschwächtem Vesiculäratmen, Stimmfremitus herabgesetzt. Ausgesprochene Cyanose und Dyspnöe. Senkungszeit = über 100. — Zweimalige Pleura- und einmalige Herzbeutelpunktion (250 $cm^3$ sanguinolent). Digitalis. Herzdämpfung wird allmählich kleiner, Dämpfung über dem linken Unterlappen geht zurück, Dyspnöe und Cyanose sind geringer. Temperatur sinkt. In der 4. Woche ist Patient fieberfrei, es besteht

Fig. 78.




eine mäßige Dilatatio cordis, Spitzenstoß etwas außerhalb der M. C.-Linie, im 5. Intercostalraum verbreitert tastbar. Über der Spitze ist ein lautes, gießendes, systolisches Geräusch, an der Aorta leises diastolisches Geräusch zu hören, 2. Pulmonalton klappend. Puls um 80 in der Minute, regulär, gut gefüllt. Blutdruck 110 : 65 *mm* Hg. Lunge: Zweiquerfingerbreite Dämpfung links hinten (Schwarte). Keine Leberschwellung, keine Ödeme oder Cyanose. Urin ohne Befund. Patient fühlt sich völlig wohl. Am Ende der 4. Woche tritt ein zweites leichtes Gelenkrezidiv auf (erstes im Anfang der 3. Woche), ohne Temperatursteigerung. Ende der 7. Woche wird Patient auf Wunsch in das Heimatkrankenhaus entlassen. Senkungszeit ist noch 84 *mm* in 1 Stunde. Leukocytenzahl 9800, Neutrophilie von 68% (vgl. Kurve).

Von der pathologischen Anatomie sei hier nur auf die Veränderungen näher eingegangen, die für specifisch für die Polyarthritis rheumatica allein angesehen werden.

Neben den schon lange bekannten Veränderungen — Cor im Sinne der verrukösen Endokarditis, der Myokarditis, der Pericarditis sicca bzw. exsudativa, am Gelenk im Sinne von Hyperämie, Infiltration der Synovia, Vermehrung der

Gelenkflüssigkeit, Strukturveränderungen am Knorpel- und Knochengewebe der artikulierenden Teile — wurden von *Aschoff* und *Tawara* als ersten im Myokard auftretende submiliare Knötchen beschrieben, die zwar nicht regelmäßig, jedoch nie bei anderen Infektionskrankheiten nachgewiesen werden konnten.

Diese Knötchen bestehen aus Komplexen von großen, rundlich-ovalen Zellen mit scholligem, basophilen Plasma und einem großen, seltener mehreren Kernen. Sie sind fächer- oder kranzförmig um ein meist nekrotisches Centrum angeordnet; irgendwelche Bakterien waren darin nie nachweisbar; in der Peripherie liegen lymphocytäre Zellen, weniger Leukocyten, reichlich Gefäße. Das Muskelgewebe wird selbst nicht primär geschädigt; es kommt vielmehr sekundär zur Druckatrophie durch diese vom Sehnengewebe aus vordringenden Infiltrate. Besonders stark befallen ist oft das Reizleitungssystem.

Diese Knötchenmyokarditis bestätigten *Bracht* und *Wächter*[36], *Fraenkel, Graeff*[37]. Letzterer fand die gleichen Knötchen auch sonst im Organismus verbreitet: In den Tonsillen, in Zungen- und Körpermuskulatur, im Zwerchfell, in der Galea, am Gelenk, in den äußersten Kapselteilen und den sehnigen Muskelansätzen, den Gelenkbändern und umliegendem Fasciengewebe. *Graeff* glaubt, daß die Knötchen die specifische Reaktion des Organismus auf das noch unbekannte Virus darstellen, das eine besondere Affinität zum lockeren Bindegewebe habe. Prädilektionsstellen sind die am meisten beanspruchten: die Insertion der Muskulatur am Gelenk und der Herzmuskel.

Zum Schluß kurz etwas über die Therapie: In älterer Zeit behandelte man mit großen Aderlässen, Blasenpflastern, Schröpfköpfen, heißen Bädern und Packungen, ferner mit Alkalien (Anhänger der Milchsäuretheorie).

1876 wurde von *Stricker* die Salicylsäure in die Therapie eingeführt, etwas später von *Senator* das Natrium salicylicum. Den Erfolg sah man in der Abkürzung der Gelenkattacke, in der wesentlichen Erleichterung der Beschwerden für den Patienten, in einer allerdings vielfach bestrittenen Verminderung der Herzkomplikationen. Die Verabreichung geschah auf oralem Wege; subcutane, intravenöse und intramuskuläre Injektion hatten wenig Erfolg.

Man schrieb dem Salicyl einerseits eine antiseptische Wirkung zu, in der Annahme, daß es infolge besonderer Affinität zu entzündlichem Gewebe in der Muskulatur und hauptsächlich in der Synovialmembran der erkrankten Gelenke gespeichert würde (*Jacobi*), wo dann durch die vermehrte Kohlensäurespannung aus dem wenig wirksamen Natrium salicylicum (in dieser Form kreist es im Blut) die stark antiseptische Salicylsäure wieder frei würde (*Binz*). Anderseits wurde nur eine antipyretische Wirkung anerkannt, wie sie auch andere Antipyretica (Phenacetin, Salipyrin, Antipyrin) in großen Dosen haben, nur daß bei ihnen die Nebenwirkungen ausgesprochener sind.

Sehr gute Erfolge sah *Schottmüller* (l. c.) von der Pyramidontherapie in großen Dosen (3 *g* pro die), über den ganzen Tag als 10mal 0·3 verteilt. Die Wirkung kam der der Salicyls zum mindesten gleich, die Nebenerscheinungen waren sogar wesentlich geringer.

Neben diesen Mitteln werden verschiedene Sera angewandt (Streptokokkenserum, Diplokokkenserum), ferner *Wright*sche Vaccine (10 Millionen Rheumatismusbakterien in 1 $cm^3$).

Man versuchte auch eine Beeinflussung des Infektes durch Umstimmung der Reaktionsfähigkeit des Organismus durch Injektion von Magnesium sulfuricum (20—25%ige Lösung, 4 $cm^3$ intramuskulär).

Im Auslande (Frankreich) sind vielfach Quecksilberpräparate im Gebrauch.

Bei uns wurde das Natrium salicylicum bevorzugt, u. zw. anfangs in großen Dosen (bei Männern bis 10 *g*, bei Frauen bis 8 *g*) über Tag und Nacht gleichmäßig verteilt, in stündlicher Verabreichung, um einen möglichst konstanten Salicylstrom im Organismus zu erzeugen. Es wurde dann allmählich auf kleinere Dosen übergegangen und diese längere Zeit gegeben.

Beispiel:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1. Tag/Nacht . . . . . | 8 *g* ($^1/_2$ *g* stündlich) | 3—6 Tage lang . . . . | 4 *g* |
| 2. „ „ . . . . . | 10 „ | 3 Tage . . . . . | 3 „ |
| 3. „ „ . . . . . | 8 „ | 3 „ . . . . . | 2 „ |
| 4.—6. . . . . | 6 „ (bis zur Entfieberung) | 8 „ . . . . . | 1 „ |

Beim Rezidiv erwies sich nochmaliges kurzes Ansteigen auf hohe Dosen (6—8 *g* auf einen Tag und eine Nacht verteilt) als zweckmäßig. Die Verabreichung geschah auf oralem Wege. Schwierigkeiten macht dies im allgemeinen nicht, wenn man von Anfang an das Medikament so gibt, daß es möglichst wenig geschmeckt wird. Am besten bewährte sich die Verabfolgung als Pulver in Oblaten oder als Lösung:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Rp. Sol. natr. salic. . . . . | 10,0/190,0 | oder | Sol. natr. salic. . . . . 10,0/150,0 |
| Succ. liqu. . . . . | ad 200,0 | | Himbeersaft . . . ad 200,0 |
| S. davon stündlich 10 $cm^3$ | | | davon stündlich 10 $cm^3$ |

In wenigen Fällen wurde wegen Erbrechens rectale Zuführung nötig. Der Erfolg damit war gut, trat aber hinter dem der oralen etwas zurück.

Nebenerscheinungen wie Ohrensausen, Schwerhörigkeit, waren im Verhältnis zu den eigentlichen Beschwerden stets unbedeutend. Die Erfolge der Salicyltherapie waren prompt, salicylresistent war nur ein Fall, der auch auf Pyramidon, Melubrin und Atophanyl i. v. nur geringe Besserung zeigte.

Die lokale Behandlung bestand in Packungen mit Ichthyolsalbe, Methylsalicylspiritus und Rheumasaneinreibungen.

Bei Herzkomplikationen wirkte neben Digitalis das Arsen sehr günstig (in Form von Natrium cacodylicum 0·03—0·5 subcutan von der 3. Woche an gegeben). Von den Amerikanern sind in letzter Zeit Röntgenbestrahlungen empfohlen worden: 10% HED, bis 4mal wiederholt, die bei rechtzeitiger Anwendung die Herzaffektion mildern oder verhindern sollen.

Verhältnismäßig neu ist auch die Durchführung der tonsillaren Therapie: Schlitzung, Ausquetschung, Ausschälung der Tonsillen (*Gürich*[38], *Schichold*[39], *Fischer*[40]). Nach ihren Erfahrungen eignet sie sich sowohl für akute wie subakute Fälle, wie für die gegen alle Mittel resistenten, deren Heilung fast durchweg innerhalb 10 Tagen bis 6 Wochen bei wiederholter Behandlung gelang.

**Literatur:** [1] *Friedländer,* Über Rheumatismus. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1885. — [2] *Friedländer,* Über den typischen Verlauf des akuten Gelenkrheumatismus. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1886. — [3] *Gerhard,* Über Rheumatoidkrankheiten. Verh. d. Kongr. f. inn. Med

1896. — [4] *Poynton* and *Paine,* Researches on Rheumatisme. Zit. M. med. Woch. **1913,** Nr. 51 von *Strassmann.* — [5] *Reye,* Zur Ätiologie der Endocarditis verrucosa. M. med. Woch. **1914,** S. 2403. — [6] *Suranji* u. *Forro,* Streptokokken im Blute. Zit. Kongreß-Zbl., LI von *Loewenhardt.* — [7] *Sahli,* Zur Ätiologie des akuten Gelenkrheumatismus. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. **1893.** — [8] *Singer,* Über die Ätiologie des akuten Gelenkrheumatismus. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. **1897.** — [9] *Chvostek,* Zur Ätiologie des akuten Gelenkrheumatismus. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. **1895.** — [10] *Weintraud,* Kraus-Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie. II. Infektionskrankheiten. — [11] *Swift,* Zit. Kongreß-Zbl. Nr. 51. — [12] *Schottmüller,* Über akute Gelenkentzündungen, ihre Ätiologie und Behandlung. M. med. Woch. **1929,** Nr. 11/12. — [13] *Krogius,* Ist die bei dem akuten Gelenkrheumatismus auftretende Endokarditis als eine Komplikation oder vielmehr als primäre Erkrankung aufzufassen? M. med. Woch. **1923,** S. 325. — [14] *Strauss,* Allergische Phänomene bei rheumatischen Erkrankungen. D. med. Woch. 53. Jahrg., S. 737; Med. Kl. 23. Jahrg., S. 1285. — [15] *Lucas,* Untersuchungen über die Rolle von Infekten bei rheumatischen Erkrankungen. Med. Kl. **1927,** S. 1689. — [16] *Ditges* u. *Fischer,* Über allergische Erkrankung bei rheumatischen Erkrankungen. D. med. Woch. **1928,** S. 1164. — [17] *Loewenstein* u. *Strasser,* Über die Cutanprobe bei rheumatischen Erkrankungen. Med. Kl. **1928,** S. 1012. — [18] *Kaiser* u. *Loebell,* Untersuchungen über allergische Cutanreaktionen bei rheumatischen Erkrankungen. Med. Kl. **1928.** — [19] *Baginsky,* Der akute Gelenkrheumatismus der Kinder. Berl. med. Woch. **1904,** S. 12/13. — [20] *Edlefsen,* Zur Statistik und Ätiologie des Gelenkrheumatismus. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. **1885.** — [21] *Veil,* Entwicklung und Therapie der rheumatischen Infektion. D. med. Woch. **1929,** Nr. 14. — [22] *Gürich,* Tonsilläre Radikaltherapie des Gelenkrheumatismus. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. **1905.** — [23] *Schichold,* Tonsilläre Behandlung der sog. rheumatischen Erkrankungen. M. med. Woch. **1910,** Nr. 6. — [24] *Brugsch,* Salicyltherapie und Nieren. Th. d. G. **1904,** S. 58. — [25] *Takeno,* Zur Kenntnis des Verhaltens des Blutes bei Rheumatosen. Jahrb. f. Kind. **1913,** LXXVII, S. 53. — [26] *Neergard,* Beitrag zur Klinik der chronischen Arthritiden. Verh. d. Ges. f. inn. Med. **1928.** — [27] *Ditges,* Senkungsreaktion und weißes Blutbild bei rheumatischer Erkrankung. D. med. Woch. **1929,** S. 1171. — [28] *Kahlmeter,* Über die Bedeutung der Fahraeusschen Senkungsreaktion bei akuten und chronischen Arthritiden. Kl. Woch. **1926,** S. 889. — [29] *Steenberg,* Senkungsreaktion bei rheumatischen Leiden. Zit. Kongreß-Zbl. LI. — [30] *Hermann,* Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei Arthritiden und rheumatische Affektionen der Muskulatur. M. med. Woch. **1924,** S. 1714. — [31] *Harras,* Über die Häufigkeit der Komplikationen der Polyarthritis rheumatica acuta, insbesondere der von seiten des Herzens. M. med. Woch. **1904,** 1551. — [32] *Mosler,* Polyserositis rheumatica. Berl. kl. Woch. **1910,** S. 275. — [33] *Kraus-Brugsch,* Spezielle Pathologie und Therapie. II. — [34] *Brugsch,* Lehrbuch der Herz- und Gefäßerkrankungen. — [35] *Leschke,* Erg. d. ges. Med. IV. — [36] *Bracht* u. *Wächter,* Beitrag zur Ätiologie und pathologischen Anatomie der Myocarditis rheumatica. A. f. kl. Med. XCVI, S. 493. — [37] *Graeff,* Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese des Rheumatismus infectiosus. D. med. Woch. **1927,** S. 739. — [38] *Gürich* l. c. — [39] *Schichold* l. c. — [40] *Fischer,* Tonsillektomie bei inneren Erkrankungen. Zt. f. kl. Med. III, H. 5/6.

# Kohlenoxydvergiftung.

Von Priv.-Doz. Dr. **Stillfried Litzner,** Halle a. d. Saale.
(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Halle a. d. S., Direktor Prof. *Brugsch*).

Inhaltsübersicht.

Seite
Einleitung . . . . . 545
Historisches . . . . . 546
Quellen der CO-Vergiftung . . . . . 546
Vom Wesen der CO-Vergiftung . . . . . 549
Nachweis des CO im Blut und in der Luft . . . . . 551
Klinischer Teil . . . . . 551
A. Verlaufsformen der Vergiftung . . . . . 551
B. Spezieller Teil . . . . . 552
1. Krankhafte Veränderungen des Stoffwechsels . . . . . 552
2. Veränderungen der Haut und der inneren Organe . . . . . 553
3. Veränderungen im Bereich des peripheren und centralen Nervensystems . . . . . 556
4. Störungen der Geistestätigkeit . . . . . 559
C. Zur Frage der chronischen CO-Vergiftung . . . . . 560
D. Behandlung . . . . . 562

## Einleitung.

Die Erkrankungen durch Kohlenoxyd gehören heute zu den häufigsten gewerblichen Vergiftungen. Unsere Kenntnisse über die krankhaften Vorgänge bei dieser Vergiftung sind ziemlich umfassend und auch zu einem gewissen Abschluß gekommen. Leider sind die Ergebnisse der vielen einzelnen Beobachtungen, die sowohl die Quellen der CO-Vergiftung als auch ihre Pathologie und Klinik betreffen, noch nicht so Allgemeingut der Ärzte geworden, wie es der Bedeutung dieser wichtigen Erkrankung zukommt.

So kann man beobachten, daß entweder alle möglichen Krankheitserscheinungen als Folgen einer CO-Einwirkung angesehen werden, oder aber, was allerdings jetzt nicht mehr so häufig vorkommt, CO-Vergiftungen nicht richtig erkannt werden.

Viele der Nachkrankheiten können oft wochenlang nach der Vergiftung auftreten, wenn schon eine weitgehende Besserung oder sogar Wiederherstellung eingetreten ist. Es ist daher verständlich, daß dem Unerfahrenen bei der Beurteilung solcher Krankheitsbilder Irrtümer unterlaufen. Da die Kohlenoxydvergiftung zu den melde- und entschädigungspflichtigen Erkrankungen gehört, hat der Arzt heute mehr denn je ein Interesse daran, ihr vielseitiges klinisches Bild kennenzulernen.

## Historisches.

Die Geschichte der Kohlenoxydvergiftung ist so alt wie der Besitz des Feuers, denn bei jeder Verbrennung von Kohle, Holz oder eines anderen C-haltigen Materials mußte sich bei unzureichendem Luftzutritt CO bilden. Die ersten Aufzeichnungen über die Schädlichkeit des dabei auftretenden Dampfes, Dunstes oder Rauches finden wir schon bei *Aristoteles*. Eine Erklärung über die Ursache dieser Giftigkeit des Kohlendampfes gibt *Galen* (300 v. Chr.), der annahm, daß die durch den Rauch erzeugte Luftverdünnung eine normale Atmung nicht mehr gestattete. Zur Zeit des 2. punischen Krieges beseitigten die Kampaner gefangene römische Befehlshaber dadurch, daß sie dieselben in geschlossenen Räumen dem Dampf glühender Kohlen aussetzten. In den folgenden Jahrhunderten finden wir weitere Berichte über Morde und Selbstmorde als auch Unglücksfälle durch Kohlendunst. Ende des XIV. Jahrhunderts hatten die Ärzte über die Entstehung der Krankheit relativ klare Vorstellungen und kannten die Symptomatologie ziemlich gut. Die Kohlendunstvergiftung wurde damals als Erstickungskrankheit angesehen und man behandelte sie mit wiederholten Aderlässen. Die Arbeiten von *Friedrich Hoffmann*[1] um 1720 stellen in theoretischer wie klinischer Hinsicht einen deutlichen Fortschritt dar, besonders da die Anschauung über diese Erkrankung kurz zuvor einen bedenklichen Rückschlag erlitten hatte. Waren doch Jenenser Professoren und viele gebildete Laien der Ansicht, daß die CO-Vergiftung nichts anderes als ein Teufelswerk sei. *Hoffmann* (l. c.) sprach zum ersten Male aus, daß das eingeatmete Gift eine Atonie und Paralyse an den Blutgefäßen des Gehirnes hervorriefe, so daß das Blut und die Säfte nicht fortbewegt würden. Damit hat er schon damals eine der wesentlichsten Ursachen der Krankheitserscheinungen, die Gefäßlähmung, klar erkannt. 1776 hatte *de Lassone* durch Glühen von Zinkoxyd mit Kohle das Kohlenoxyd erhalten. Allerdings vergingen noch einige Jahre, bis *Cruickshank* (1801) nachweisen konnte, daß es sich um ein Oxyd der Kohle in Gasform handle, das aus C und O bestände. 1842 hat dann *Leblanc* beweisen können, daß dieses neu entdeckte Gas das wirksame Prinzip der Kohlendunstvergiftung sei. *Hoppe-Seyler* erbrachte 1857 den Beweis, daß die schon lange bekannte kirschrote Farbe durch eine dauernde Veränderung des Hämoglobins entstände. Sehr bald erfolgten die Untersuchungen über die spektroskopischen Eigenschaften des Kohlenoxydhämoglobins.

## Quellen der CO-Vergiftung.

Die Möglichkeit zu gewerblichen Vergiftungen mit CO hat mit dem wachsenden Verbrauch des Kohlenstoffes in der Industrie ständig zugenommen. Es ist daher bei der ungeheuren Vielgestaltigkeit des Auftretens von CO bei technischen Prozessen nahezu unmöglich, lückenlos alle Vergiftungsquellen aufzuzählen. Anzustreben ist aber, bei allen gewerblichen Erkrankungen, deren Ätiologie von vornherein nicht klar ist, auch an die Möglichkeit einer CO-Einwirkung zu denken. Es ist öfters vorgekommen, daß vom Arzte mit aller Entschiedenheit CO-Vergiftung festgestellt wurde, während vom Techniker nachdrücklich jede Vergiftungsmöglichkeit abgestritten wurde, bis ein genaueres Zusehen die Entstehung und Herkunft des CO aufklärte (*Heubner*[2]). Anderseits

ist zu bemerken, daß in den Fällen, wo der Kohlenoxydnachweis im Blute zur Zeit der ärztlichen Untersuchung nicht mehr gelang, von seiten unerfahrener Ärzte die Diagnose auf CO-Vergiftung nicht mehr gewagt, vielmehr sogar durch eine nichtssagende oder falsche ersetzt wurde (*Heubner* [l. c.]). Bekanntlich hat CO die äußerst verhängnisvolle Eigenschaft, völlig geruch-, farb- und reizlos zu sein. Die häufig vorkommende Vermengung des Gases mit Riechstoffen, wie beim Leuchtgas, Rauch, Kohlendunst u. s. w., hat besonders bei den Industriearbeitern die Ansicht hervorgerufen, daß keine Giftgefahr vorhanden sei, wenn es nicht röche. Man hat aus diesem Grunde zu einigen wichtigen Gasen, wie z. B. dem Wassergas, Riechstoffe hinzugesetzt, um der Gefahr der CO-Vergiftung vorzubeugen. Diese Maßnahmen sind sehr zweckmäßig, sie verlieren aber ihren Nutzen, wenn das betreffende Gas durch dichte Lagen poröser Schichten wandert, bevor es an die Luft gelangt. Dadurch wird jedes CO-haltige Gas von dem Geruch befreit und schädigt in verderbenbringender Weise seine Opfer.

## Kurze Angaben über besonders wichtige Quellen der CO-Vergiftung.

1. Ofengase, die sowohl aus offenen oder geschlossenen Heizeinrichtungen bzw. deren Ableitung stammen, spielen auch heute noch eine Rolle. Weder die Dauerbrandöfen noch viel weniger die modernen im Gebrauch befindlichen Öfen ohne Abzug machen davon eine Ausnahme. Kohlendunst aus Feuerstellen ohne geschlossenen Abzug. Offene Kohlenfeuer zur Heizung, im Gewerbe. Offene Kokskörbe.

2. Gase aus glimmenden Balken und Schlacken.

3. Leuchtgas. CO-Vergiftungen durch Leuchtgas haben in letzter Zeit wieder zugenommen. In unserer Klinik waren beispielsweise 90% aller CO-Vergiftungen auf Leuchtgas zurückzuführen. Dies soll nach *Grasberger, Kunz, Engling* und *Rotter*[3] damit zusammenhängen, daß bei der heutigen Herstellungsart im Leuchtgas mehr CO enthalten ist als früher, jetzt etwa 16% gegenüber 9%, und vor allem die Geruchstoffe geringer geworden sind. Es wird daher von ihnen ein Zusatz von Karbialin und Leichtölvorlauf empfohlen, der auch durch Küchengerüche wenig verdeckt wird. Bekanntlich kann das Leuchtgas sowohl beim Durchtritt durch das Erdreich wie durch jede andere absorbierende Substanz völlig geruchlos werden.

4. Die Gichtgase der Hochöfen. Von ihrem Herstellungsprozeß enthalten die Metalle, vor allem das Eisen, Kohlenstoff eingeschlossen, der unter Umständen beim Umschmelzen wieder CO liefert (*Heubner* [l. c.]).

5. Herstellung von Koks und Holzkohle.

6. Rauchgase. Eine große Gefährdung war früher für das Zugpersonal beim Durchfahren eines längeren Tunnels mit Dampflokomotiven gegeben. Heute spielt der bei Bränden aller Art entstehende Rauch eine wichtige Rolle. Nach *L. Lewin*[4] soll sogar der Tabakrauch absolut nichts Ungefährliches sein und beim Menschen CO-Vergiftungserscheinungen hervorrufen können. Einwandfreie Beobachtungen für das Zutreffen dieser Behauptung *Lewins* sind von anderer Seite noch nicht erfolgt.

7. Sprenggase. Bei allen Sprengungen, die mit organischen Nitrokörpern vorgenommen werden, enthalten die Sprenggase reichlich Kohlenoxyd.

8. Wassergas (mit sehr hohem CO-Gehalt). Generatorgas. Mischgas. Hiermit ist die Aufzählung bekannter Vergiftungsquellen natürlich noch nicht beendet.

In letzter Zeit ist eine nicht unerhebliche Gefahrenquelle durch die Auspuffgase der Benzinmotore entstanden. *Korff-Petersen*[5] hatte schon 1911 feststellen können, daß der giftigste Bestandteil der Auspuffgase das Kohlenoxyd sei und die übrigen Bestandteile, darunter schwere Kohlenwasserstoffe und Substanzen von aldehydartigem Charakter, die in erster Linie den unangenehmen Geruch der Auspuffgase bedingen, ungefährlich wären. Die Bedeutung dieser Untersuchungen war damals nicht so weittragend, da der Kraftfahrzeugverkehr noch in den ersten Anfängen steckte. Am 1. Juli 1914 hatten wir in Deutschland 85.153 Automobile und am 1. Juli 1928 933.312 Kraftfahrzeuge (*Liesegang*[6]). So sind denn jene Untersuchungen heute wieder aufgenommen worden und ihre Ergebnisse sind folgende: Alle Automobilauspuffgase sind wegen ihres hohen Kohlenoxydgehaltes unter allen Umständen giftig. Bei fahrenden Kraftwagen schwankt der CO-Gehalt zwischen 5—9%, ebenfalls sehr hoch ist der CO-Gehalt bei leerlaufendem Motor. Auch die Art des verwandten Brennstoffes spielt eine Rolle. Reines Benzin steigert den CO-Gehalt, Benzolgemisch erniedrigt ihn. Unvollkommene Verbrennung durch zu große Düsen führt ebenfalls zur Vermehrung des CO-Anteiles.

Trotz der ziemlich großen CO-Mengen, die in den Straßen einer Großstadt bei regem Verkehr entwickelt werden, ist über Vergiftung im Freiem bislang nichts bekanntgeworden. Der Frage nachgehend, ob es auf diese Weise überhaupt zu einer CO-Anhäufung in der Straßenluft kommen kann, hat man Kohlenoxydbestimmungen ausgeführt. In amerikanischen Städten fand man in einer Höhe von 1·60 *m* im Mittel 0·08‰, stellenweise aber bis zu 0·1‰ Kohlenoxyd. In Paris war der CO-Gehalt niedriger, er betrug schlimmstenfalls 0·06‰. Ähnlich sind die Ergebnisse der in Berlin ausgeführten Untersuchungen. Diese Werte sind so niedrig, daß Vergiftungen für Passanten dabei nicht möglich sind. Das CO entweicht ziemlich schnell in größere Höhen, da die Auspuffgase infolge ihrer hohen Temperatur einen starken natürlichen Auftrieb haben und CO praktisch keine größere Dichte als die atmosphärische Luft hat. Allerdings scheinen Verkehrspolizisten, die 8 Stunden hintereinander im dichtesten Verkehrsgewühl Dienst tun, doch gefährdet zu sein. So hat man bei einigen 20—30% des Hämoglobins mit CO gesättigt gefunden. Nach *Zangger*[7] können sich bei einem derartigen CO-Gehalt des Blutes Unwohlsein, Kopfschmerzen und zeitweise Schwindel bemerkbar machen. Andere Verhältnisse sind naturgemäß in Verkehrtunnels zu erwarten. 1924 wurden im Liberty-Tunnel der Stadt Pittsburgh mehrere Fälle von CO-Vergiftungen an Verkehrsschutzleuten beobachtet. In ihrem Blute fanden sich 35—45% des Hämoglobins mit Kohlenoxyd gesättigt. Der Gehalt der Luft an CO in diesem Tunnel betrug bis zu 1·6‰. Erst nach Anbringung künstlicher Entlüftungsanlagen sank der CO-Gehalt. Ein selbstschreibender, fortlaufend registrierender CO-Bestimmungsapparat wurde ein-

gebaut und sobald der CO-Gehalt 0·4‰ übersteigt, tritt ein warnendes Läutewerk in Kraft.

Größere Ansammlungen von CO sind in Garagen zu erwarten, namentlich dann, wenn die Motoren leer laufen und die Auspuffgase bei ungenügender Ventilation keine Abzugsmöglichkeit haben (*Liesegang* [l. c.]). Bei geschlossenen Türen, also unter ungünstigen Verhältnissen, hat man in amerikanischen Kraftwagenhallen bis 2‰ CO gefunden, während sonst der CO-Gehalt im Durchschnitt 0·21‰ betrug. Untersuchungen an 42 Garagenarbeitern ergaben bei 29 die Bildung von Kohlenoxydhämoglobin. Nach *Brezina*[8] soll auch Kohlenoxydhämoglobin nachgewiesen worden sein, wenn in der Garagenluft selbst kein CO gefunden wurde. Die Berichte über Kohlenoxydvergiftung durch Auspuffgase haben in letzter Zeit erheblich zugenommen. 1925 sind allein in Preußen 207 und im Jahre 1926 206 Todesfälle durch CO-Vergiftung in Garagen vorgekommen (zitiert nach *Liesegang*). Nicht immer ist eine Unvorsichtigkeit die Ursache solcher Vergiftungen, so sind Unglücksfälle dadurch zu stande gekommen, daß von einem defekten Auspuffrohr die Gase in das Innere eines geschlossenen Wagens oder in die Kajüte eines Motorbootes eindrangen. Auch die teilweise im Winter benutzte Heizung durch Rohre, die von den Auspuffgasen erwärmt werden, hat zu Vergiftungen Veranlassung gegeben.

## Vom Wesen der Kohlenoxydvergiftung.

Bekanntlich geht das Kohlenoxyd genau wie der Sauerstoff eine Verbindung mit dem Hämoglobin ein. Nur entsteht diese Verbindung 250mal leichter als Sauerstoffhämoglobin und ist auch ungefähr 250mal so fest. Das CO kann mit Leichtigkeit und sehr schnell den Sauerstoff aus dem Oxyhämoglobin entfernen. Kommt Blut mit einem Gasgemisch in Berührung, das CO und O zu gleichen Teilen enthält, so wird der weitaus größte Teil des Oxyhämoglobins in CO-Hämoglobin umgewandelt werden. Besteht das Gasgemisch aus einem Teil CO und 250 Teilen Sauerstoff, wird sich eine bestimmte Hämoglobinmenge zur Hälfte in CO-Hämoglobin und O-Hämoglobin umwandeln. Da die Luft etwa 20% Sauerstoff enthält, so tritt letzterer Fall bereits bei etwas weniger als 0·1% Kohlenoxydgehalt auf (*Heubner* [l. c.]). Daraus ergeben sich folgende Tatsachen: Wird der Sauerstoffgehalt der Luft geringer, so wird bei einer bestimmten Konzentration von CO eine größere Menge CO-Hämoglobin gebildet, und umgekehrt ist bei steigendem Sauerstoffgehalt der Luft unter gleichen Bedingungen die entstehende CO-Hämoglobinmenge kleiner. Aus diesem Grunde wirkt CO in größeren Höhen giftiger als in der Ebene und ferner dann, wenn die Luft, durch andere Gase verunreinigt, einen niedrigeren Sauerstoffgehalt hat.

Die Giftwirkung des Kohlenoxyds hängt nun weniger von der gebildeten Menge des CO-Hämoglobins ab, sondern von der Menge des verbliebenen Oxyhämoglobins. Demnach ist die CO-Vergiftung nichts anderes als Sauerstoffentziehung, eine Anoxämie (*Heubner* [l. c.], *Lewin* [l. c.] u. a.). Es fehlt anderseits nicht an Verfechtern der entgegengesetzten Ansicht, die eine direkte Einwirkung des CO auf das Gewebe, insbesondere die Nerven und das Gehirn, annehmen. Gegen diese Anschauung sprechen aber folgende Tatsachen: *Haldane*[9], *Mosso*[10] und *Gréhant*[11] fanden in zahlreichen übereinstimmenden Versuchen an

verschiedenen Säugetierarten, daß die Tiere bei einem Druck von mehreren Atmosphären in Gemischen von Sauerstoff und großen Mengen CO längere Zeit ohne alle Vergiftungserscheinungen lebten, obwohl fast 100% ihres Hämoglobins mit CO gesättigt waren. Sie blieben frei von allen Erscheinungen, weil bei den angewendeten Versuchsbedingungen der unabhängig vom Blutfarbstoff in die Blutflüssigkeit eingepreßte Sauerstoff ausreichte, die Lebensfunktion aufrechtzuerhalten.

Zahlreiche Beobachtungen an weißen oder rotblütigen Kaltblütern ergaben bei der Einwirkung von CO höchstens Andeutung einer leichten Schädigung, nicht mehr. *Kochmann*[12] konnte für den Frosch nachweisen, daß bei Verwendung von CO, das von beigemengter Kohlensäure gereinigt war, selbst diese Schädigungen ausfielen.

*Haggard*[13] ließ isoliertes Nervengewebe vom Hühnerembryon auf künstlichem Nährboden in CO-haltiger Atmosphäre wachsen und konnte selbst bei einem Gehalt von 79% CO mit 21% Sauerstoff nicht die geringste Verschlechterung des Gewebswachstums feststellen.

Und schließlich spricht gegen die Annahme einer Giftwirkung des Kohlenoxydhämoglobins eine einfache klinische Erfahrung, deren Richtigkeit mir mündlich von *Pfeil,* Leuna, bestätigt wird. Bei CO-gefährdeten Arbeitern mit leichter Verminderung des Hämoglobins treten eher Vergiftungssymptome auf als bei solchen mit normalem oder sogar leicht erhöhtem Hb-Gehalt trotz gleicher Vergiftungsbedingungen. Es ist, um ein Beispiel anzuführen, gut verständlich, daß ein Kohlenoxydhämoglobingehalt von 30% bei einem Menschen, der einen Gesamthämoglobingehalt von 80% hat, eine stärkere Sauerstoffverarmung bedeutet als bei einem Menschen mit 100% Hb.

Man hat Untersuchungen darüber angestellt, bei welcher CO-Sättigung des Hb oder besser bis zu welcher Verminderung des Oxyhämoglobins ein Fortbestehen des Lebens überhaupt noch möglich ist. Als sicher kann man annehmen, daß der Tod eintritt, wenn nur noch $^1/_5$ des Hb mit Sauerstoff gesättigt ist. Dies wird erreicht, wenn die Luft etwa 0·3% Kohlenoxyd enthält. Anderseits kann bis $^1/_3$ des Hb gesättigt werden, ehe Krankheitserscheinungen auftreten. Dies erfolgt nach *Heubner* (l. c.) bei einem Kohlenoxydgehalt der Atemluft von 0·03%.

Bei dem Zustandekommen der krankhaften Erscheinungen ist nicht nur der Grad der Oxyhämoglobinverminderung von Bedeutung, sondern auch ganz besonders ihre Dauer. Ganz allgemein gilt vielleicht der Satz: Starke Sauerstoffverminderung mit völliger Aufhebung des Bewußtseins, die nur von kurzer Dauer ist, wird besser vertragen als eine mehrstündige mäßige Sauerstoffverminderung ohne Hervorspringen der akuten Symptome.

Man darf dabei natürlich nicht vergessen, daß die individuellen Verschiedenheiten in der Reaktion auf Kohlenoxydintoxikationen ganz erheblich sind. Ich streife nur kurz die Rolle der Oxydationsgeschwindigkeit in den Geweben. In verschiedenen Lebensaltern, bei Änderungen der Funktion der inneren Drüsen, besonders der Schilddrüse, bleibt die Geschwindigkeit des Sauerstoffverbrauches nicht dieselbe. Durch die Muskeltätigkeit, die mit einem gesteigerten Sauerstoffverbrauch einhergeht, wird die stärkere Schädigung durch CO beim arbeitenden Menschen erklärt.

Der Sitz der am deutlichsten ausgeprägten Veränderungen ist bekanntlich das Gehirn. Diese Tatsache kann man sehr gut damit in Einklang bringen, daß dieses Organ sicher den größten Sauerstoffbedarf hat und Ernährungsstörungen, wie sie durch die Abnahme der Sauerstoffhämoglobins verursacht werden, schon zu schweren Schädigungen führen.

Auch die kleinsten Blutgefäße, insbesondere die Capillaren, sind sehr abhängig von einer genügenden Sauerstoffversorgung. Die konstant zu beobachtende Erscheinung der Gefäßerweiterung, der verlangsamten Blutströmung und vermehrten Durchlässigkeit der Gefäßwände könnte als Reaktion der Gefäße auf die Ansammlung ungenügend abgebauter Stoffwechselprodukte aufgefaßt werden.

## Nachweis des Kohlenoxyds im Blute und in der Luft.

Der Nachweis des CO im Blute geschieht auf die einfachste und zuverlässigste Weise im Spektroskop. Alle chemischen Methoden — und es bestehen deren eine große Anzahl im Schrifttum — können mit dem spektroskopischen Nachweis nicht wetteifern. Die mit dem Spektroskop bestimmbare kleinste Kohlenoxydhämoglobinmenge soll nach *Lewin* (l. c.) bis zu 10% betragen.

Zur Bestimmung des CO in der Luft ist am bequemsten die Verwendung von Palladiumchlorür. Eine Lösung von Palladiumchlorür schwärzt sich bei Gegenwart von CO. Mit der Lösung können auch Papierstreifen getränkt werden, die bei 0·76% Kohlenoxyd sofort tiefschwarz, bei 0·076% nach 1 Minute schwarz und bei 0·0076% nach 20 Minuten schwarz werden. Brauchbar sind auch stark verdünnte Blutlösungen, die man mit der zu untersuchenden Luft schüttelt und dann zur Zerstörung des Oxy-Hb mit Reduktionsmitteln versetzt. Es lassen sich damit bis 0·25% CO in der Luft nachweisen. Diese Methode hat den Nachteil, daß sie nicht sehr empfindlich ist (*Smolczyk*[14]).

## Klinischer Teil.

### A. Verlaufsformen der Vergiftung.

#### 1. Sog. typische Verlaufsform der CO-Vergiftung.

Wenn auch das klinische Bild der Vergiftung außerordentlich variabel ist, so lassen sich doch während des Ablaufes einer schweren CO-Intoxikation bestimmte Merkmale herausheben: Das Stadium der Lähmungen, der Konvulsionen und der Asphyxie. Sehr wichtig ist die Kenntnis der Anfangssymptome. Oft beginnt die Vergiftung mit einem Gefühl der Ohnmacht und Verwirrung, wie wenn ein Reifen sich über den Kopf legte (*Zanger* [l. c.]), sehr bald folgt eine eigenartige Hemmung der Bewegungsfähigkeit, so daß der Vergiftete trotz Erkennen einer ihm drohenden Gefahr nicht entfliehen kann. Sehr interessant sind die Aufzeichnungen eines Selbstmörders, die *Lewin* (l. c.) wiedergibt. Nach 15 Minuten stellten sich heftige Kopfschmerzen, Pulserregung und Herzklopfen ein. Die Temporalarterien klopften, als wollten sie zerspringen. Nach 25 Minuten peinigten ihn heftige Magenschmerzen und 10 Minuten später trat Erstickungsgefühl auf. Kaum waren im ganzen 3 Viertelstunden verstrichen, so begann die

Bewegungslähmung. Er konnte kaum noch schreiben, trotzdem er bei Bewußtsein war. Nie hätte er geglaubt, daß man beim Sterben so viel zu leiden hätte. Die Angabe der 47. Minute findet sich noch auf dem Zettel verzeichnet, dann folgen nur noch undeutliche Schriftzeichen.

Völlige Bewußtlosigkeit tritt wohl sehr oft ein, trotzdem braucht sie nicht immer vorhanden zu sein. Auf das Stadium der Bewußtlosigkeit folgt ein Zustand motorischer Erregbarkeit, der alle Übergänge von einfacher Steigerung der Reflexerregbarkeit bis zu schwerster, oft stundenlanger klonischer oder auch tonischer Krampfbildung zeigt. Früher oder später schließt sich das Stadium der Dyspnöe an. Schwerste Asphyxie weist in den meisten Fällen auf den baldigen Tod hin, der wohl fast immer an Atemlähmung erfolgt. Das Herz überlebt die Atmung.

### 2. Andere Verlaufsformen.

Gar nicht selten ist der apoplektiforme Beginn. Erst kürzlich habe ich einen 50jährigen Mann beobachtet, der in seiner Wohnung plötzlich bewußtlos umfiel. Der Arzt stellte einen Schlaganfall fest. Erst als am nächsten Morgen Frau und Tochter, die an seinem Bette die ganze Nacht hindurch gewacht hatten, bewußtlos aufgefunden wurden, tauchte der Verdacht auf eine CO-Vergiftung auf, die sich bestätigte. Der Mann wurde übrigens, trotzdem er so lange dem CO ausgesetzt war, gesund, ebenso wie seine Familie. Die Vergiftung war dadurch zu stande gekommen, daß aus einem geplatzten Gasrohr, das 150 *cm* weit vom Hause entfernt in einer Tiefe von 1 *m* verlief, das geruchlos gewordene Gas in die Stube gedrungen war.

Ein anderes Beispiel erwähnt *Lewin* (l. c.). Ein Chemiker atmete im Selbstversuch 3—4mal reines Kohlenoxyd tief ein, er fiel darnach sofort bewußtlos um und blieb $^1/_2$ Stunde lang liegen. Als es gelungen war, ihn wieder ins Leben zurückzurufen, stellten sich Konvulsionen, Kopfschmerzen und Übelkeit ein. Auch aus gewerblichen Betrieben verfügen wir über Beobachtungen, wo Arbeiter in einen stark CO-haltigen Raum eintraten, nach kurzer Zeit hinstürzten und bald darauf starben. Sowohl bei dieser Verlaufsform wie auch sonst in schwerem akutem Stadium können, besonders wenn von vornherein keine sicheren Anhaltspunkte für CO-Einwirkung vorhanden sind, schwere diagnostische Irrtümer vorkommen, die das Schicksal des Erkrankten endgültig besiegeln. Dadurch, daß der Vergiftete nicht sofort aus der CO-reichen Atmosphäre entfernt wird, gehen kostbare Minuten verloren. Außer der schon oben erwähnten Verwechslung mit Schlaganfall kommen Verwechslungen mit Morphium, Strychnin, auch mit Alkoholvergiftung vor.

Nicht selten verbirgt sich hinter ziemlich plötzlich entstandenen unklaren cerebralen oder meningitischen Symptomen, die mit oder ohne Bewußtseinsstörung auftreten, eine CO-Vergiftung.

## B. Spezieller Teil.

### 1. Krankhafte Veränderungen des Stoffwechsels.

*a)* Kohlenoxydfieber. Im akuten Stadium der Vergiftung sowie einige Tage später beobachtet man sehr häufig Temperatursteigerung, die sich meist zwischen

38—39° bewegt. Eine größere Statistik von 842 Fällen verzeichnet dieses Symptom in 50% (*Grawitz* und *Wägner*[15]). Als höchste Temperatur wurde 41·6° C axillar registriert. Entweder besteht Continua oder remittierendes Fieber. Die Temperaturerhöhung tritt nicht als Ausdruck von Komplikationen, z. B. von seiten der Lunge, auf, sondern ist wahrscheinlich central durch Reizung des Fiebercentrums bedingt.

*b)* Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel. Darunter verstehen wir das Auftreten von Glykosurie und Hyperglykämie. Die Glykosurie ist bei weitem nicht so häufig wie die Hyperglykämie. *Grawitz* und *Wägner* (l. c.) fanden Zuckerausscheidung in 6% ihrer Fälle, Blutzuckererhöhung dagegen in 67·5%. Ältere Statistiken geben ein häufigeres Auftreten von Zuckerausscheidung an. Es ist daran zu denken, daß die bei Campherölverabreichung im Harn auftretende Camphoglykuronsäure reduziert und eine positive Zuckerreaktion vortäuschen kann.

Die ausgeschiedene Zuckermenge beträgt meist nur wenige Gramm, kann aber, wie eine Beobachtung von *Grawitz* und *Wägner* (l. c.) zeigt, bis auf 33·3 *g* pro die ansteigen. Nach spätestens 48 Stunden ist die Zuckerausscheidung verschwunden. Zwischen der Schwere der Vergiftung und der Höhe der Zuckerausscheidung bestehen keinerlei Beziehungen.

Die Steigerung des Blutzuckers schwankt zwischen 130—336 *mg%*, nur bei einer geringen Anzahl der Fälle mit Hyperglykämie war auch im Harn Zucker nachzuweisen. Einmal wurde sogar bei einem Blutzuckerwert von 336 *mg%* kein Zucker im Urin gefunden. Auch in anderen Fällen, wo der Blutzucker doppelt so hoch wie normal war, wurde kein Zucker ausgeschieden; anderseits konnte man bei normalen, ja sogar niedrigen Blutzuckerwerten Zuckerausscheidung beobachten. So schied ein Kranker mit einem Blutzuckerwert von 53 *mg%* 3 *g* Zucker täglich aus. Blutzuckerkurven nach intravenöser Dextrosebelastung zeigten bei den hyperglykämischen Vergifteten normalen Ablauf, d. h. nach raschem erheblichen Anstieg im Verlauf von 4 Stunden Abfall zur Norm.

Diese Stoffwechselstörung im Kohlenhydrathaushalt kann man mit *Grawitz* und *Wägner* (l. c.) als toxisch bedingt auffassen, entsprechend anderen toxischen Hyperglykämien und Glykosurien, z. B. bei der Salzsäurevergiftung. Auf dem Wege Centralnervensystem—Sympathicus kommt es zur Zuckerausschüttung aus den Glykogendepots.

### 2. Veränderungen der Haut und der inneren Organe.

Die Hautveränderungen können alle Übergänge von leichter Rötung bis zu schwersten Hautnekrosen zeigen. Ihr Zustandekommen kann durch lokale Zellschädigungen infolge Sauerstoffmangels oder auf dem Wege über das Gefäßnervensystem als Trophoneurose erklärt werden.

Relativ harmlos ist die oft sehr starke Schweißsekretion und Ödembildung. Ödem findet man selten im akuten Stadium, häufiger wohl erst nach Abklingen der akuten Erscheinungen. Ihren Sitz haben sie meist an den Gliedmaßen. Für ihr Auftreten kann man die bei CO-Vergiftung charakteristische Gefäßschädigung verantwortlich machen.

Der eigentliche Hautausschlag manifestiert sich als fleckiger knötchen-, bläschen- und blasenförmiger und petechialer Ausschlag. Die Hautnekrosen

können auch tiefere Schichten ergreifen und nicht selten in Form von furunkulösen Prozessen, Abscessen oder Gangränbildungen auftreten.

Wichtig ist, daß selbst die schwersten Hautveränderungen noch nach Wochen auftreten.

Bläschenförmiger Ausschlag ist auch am Zahnfleisch, an der Wangenschleimhaut beschrieben worden, ferner Gingivitis und Ulcerationen an den Tonsillen.

Blutungen in Form von kleinen Ekchymosen können im Bereiche des gesamten Magen-Darm-Kanales auftreten und schon in der Mundhöhle in Erscheinung treten. Sitzen diese Veränderungen in der Magenschleimhaut, so trifft man blutiges Erbrechen. Blutige Durchfälle sind der Ausdruck von Schleimhautblutungen der tieferen Darmabschnitte.

Noch völlig ungeklärt ist das in einigen Fällen beobachtete Auftreten von Gelbsucht. Die Berichte hierüber sind so außerordentlich dürftig, daß man nicht zu sagen vermag, um was für eine Form von Gelbsucht es sich dabei gehandelt hat. In einigen wenigen Fällen ist eine Vergrößerung der Leber und der Milz angeführt.

Mit großer Vorsicht sind auch die bisher an den Nieren erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde einer parenchymatösen Degeneration zu bewerten. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei größtenteils um kadaveröse Veränderungen. Sicher festgestellt sind nur kleinste Blutungen im Nierenbecken. Sichtbare Störungen der Nierenfunktion hat man nicht beobachtet. Dagegen findet man häufiger Hämaturie (als Zeichen einer vermehrten Durchlässigkeit der Nierengefäße), Eiweißausscheidung in geringen Mengen und Cylindrurie. Daß man bei der CO-Vergiftung Störungen der Harnentleerung findet, ist wohl bekannt und soll an dieser Stelle nur kurz erwähnt werden.

Von seiten der Sexualorgane sind folgende krankhafte Veränderungen im Schrifttum niedergelegt. Erektion mit oder ohne Ejaculation findet man im akuten Stadium. Als Nachkrankheit kann gelegentlich Impotenz bei erhaltener Libido auftreten. Diese Störung kann bis zu 2 Monaten anhalten, um dann restlos zu verschwinden.

Die Schwangerschaft ist durch Kohlenoxyd gefährdet, da das CO in das fötale Blut übergeht. Allerdings ist der CO-Hämoglobingehalt im fötalen Blut viel geringer als beim mütterlichen, er beträgt nur den 3. bis 4. Teil.

Die im Bereiche der Atmungsorgane auftretenden Veränderungen entstehen durch die immer wiederkehrenden Gefäßalterationen. Häufig tritt Nasenbluten auf in überaus heftiger Weise. Lange anhaltende Neigung zu Blutungen aus der Nase kann ebenfalls als Folge der CO-Einwirkung angesehen werden. Dagegen beruhen Laryngitis und Glottisödem, die man bei der Vergiftung durch Rauchgase findet, wohl weniger auf CO-Einwirkung als auf der stark schleimhautreizenden Wirkung des Rauches. Blutungen aus den tieferen Luftwegen und Lungenödem sind nicht selten zu sehen. Von meist ungünstiger Prognose ist das Auftreten einer Lungenentzündung in Form einer Bronchopneumonie. Sie führt häufig alle möglichen Komplikationen mit sich. Ob die Gefäßschädigung der Pneumonie nur den Boden bereitet oder ob sie allein beim Zustandekommen eine dominierende Rolle spielt, ist noch umstritten.

An dieser Stelle muß eine wichtige Frage, die des Zusammenhanges zwischen CO-Vergiftung und Lungentuberkulose, erörtert werden. In der Literatur liegen relativ wenige Mitteilungen vor. *Meyenburg*[16] vertritt die Ansicht, daß durch die Einwirkung des CO der Immunitätszustand gestört werde und der alte inaktive Herd, der bei den meisten Menschen vorhanden sei, würde dadurch aktiviert. *Massini*[17] sah ebenfalls tuberkulöse Affektionen als Spätwirkung nach CO-Einatmung auftreten. In einem Falle (*Gruber*[18]) traten nach der Vergiftung Schmerzen auf der Brust und Unbehagen auf. Der Patient wurde kränklich und kam nicht wieder in Ordnung, 2 Monate später setzte eine Lungenblutung ein und 110 Tage nach der CO-Vergiftung erfolgte der Tod an „galoppierender Schwindsucht". Noch 1 Jahr zuvor war bei einer ärztlichen Untersuchung über den Lungen kein krankhafter Befund zu erheben gewesen. Bei der Obduktion fand sich eine alte tuberkulöse Lymphdrüse, von der aus die Aktivierung der Tbc ausgegangen war. Kürzlich hat *Wolff-Eisner*[19] bei einem 21jährigen Mädchen, das sich beim Plätten eine leichte Gasvergiftung zugezogen hatte, $^1/_2$ Jahr später eine Lungentuberkulose beobachtet. Da die asthenische Kranke mit ihrer an offener Lungentuberkulose leidenden Mutter in Berührung kam und ihre Gesundheit außerdem durch höchst ungünstige soziale Verhältnisse geschwächt war, lehnte *Wolff-Eisner* (l. c.) einen Zusammenhang zwischen dem Ausbruch der Lungentuberkulose und der sehr leichten Gasvergiftung ab. Im übrigen ist er aber der Meinung, daß man sonst den Zusammenhang zwischen einer CO-Vergiftung und darnach auftretenden Lungentuberkulose nicht ausschließen dürfte. Eine solche Vorstellung ist meiner Meinung nach nur berechtigt, wenn sich nachweisen läßt, daß ein alter inaktiver Herd bestanden hat, der reaktiviert wurde. Die oft starke Reduzierung des Sauerstoffhämoglobins kann natürlich zu einer Störung der Immunität führen, möglicherweise spielen auch noch lokale Gefäßschädigungen bei der Aktivierung eine Rolle.

Ziemlich neueren Datums sind unsere Kenntnise über Schädigungen des Herzens durch CO. Nach *H. Zondek*[20] soll bei Leuchtgasvergiftung eine starke, eine Woche anhaltende Blutdrucksenkung, Tachykardie und später Bradykardie, auch Unregelmäßigkeit der Schlagfolge zu beobachten sein. In mehreren Fällen hat er Dilatation des Herzens gesehen. Nach eigenem Material zu urteilen, ist die Blutdrucksenkung keineswegs sehr erheblich und auch nicht konstant zu finden. Als tiefsten Wert sahen wir 90 *mm* Hg, Blutdruckwerte unter 100 *mm* Hg waren nur in 32% der Fälle nachzuweisen. Seltsamerweise fehlen von pathologisch-anatomischer Seite aus Untersuchungen über Veränderungen des Herzens bei an CO-Vergiftungen Verstorbenen so gut wie ganz. *E. Liebmann*[21] hat das Herz einer 38jährigen, innerhalb 24 Stunden an CO-Vergiftung verstorbenen Frau histologisch untersucht. Klinisch bestand eine unregelmäßige Herztätigkeit und Pulsbeschleunigung (104 Pulsschläge in der Minute). Am Perikard waren kleinste eben noch sichtbare Blutungen vorhanden. Die Muskulatur des linken Ventrikels war auffallend schlaff, gelblich, wie gekocht, sehr weich und auch mit Blutungen durchsetzt. Mikroskopisch saßen die schwersten Veränderungen in der linken Kammerwand, „die Herzmuskelfasern lassen im weiteren Umfange keine Querstreifung erkennen, zeigen ein scholliges, zum Teil zerklüftetes Protoplasma, das sich überall intensiv mit Eosin färbt. Vielfach lassen sie nichts mehr

von einem Kern erkennen. Zwischen ihnen finden sich außerordentlich zahlreiche Ansammlungen von neutrophilen Leukocyten und Rundzellen, welche stellenweise sich in alle Interstitien zwischen Muskelfasern hineindrängen. Die Gefäße sind erweitert und an vielen Stellen finden sich kleine Blutaustritte". Diese Myokardveränderungen zeigen herdförmige Anordnung und liegen meist dicht unter dem Perikard. Bei Meerschweinchen, die *Liebmann* mit CO vergiftete, konnte er dagegen niemals Veränderungen am Herzen feststellen.

Von *Colvin*[22] ist kürzlich der Versuch unternommen worden, die Herzveränderungen mittels des Elektrokardiogramms zu analysieren. Er stützte sich dabei auf vorausgegangene Untersuchungen von *Lewis, White* und *Meakins*, zit. nach *Colvin*, die bei CO-vergifteten Katzen A.-V.-Block, und *Green* und *Gilberts*, zit. nach *Colvin*, die beim Menschen außer A.-V.-Block noch einen intraventrikulären Block festgestellt hatten. *Colvin* (l. c.) beobachtete einen 23jährigen Mann, der durch Auspuffgase vergiftet war. Anfangs bestand eine Pulsfrequenz von 140 Schlägen in der Minute und deutlicher Pulsus alternans. Der Blutdruck war erhöht, 140 70 *mm* Hg. 20 Stunden später fand er eine ausgesprochene Sinustachykardie und intraventrikulären Block (Astblock) bei normaler Herzgröße. Zwei Tage später war die Leitung in den Kammern, vor allem im linken Schenkel, noch gestört. Das am 5. Tage nach der Vergiftung aufgenommene Elektrokardiogramm war wieder völlig normal. Er ist der Ansicht, daß wie auch sonst die am meisten spezialisierten Gewebe zuerst unter dem Kohlenoxyd leiden, am Herzen das Reizleitungssystem besonders häufig betroffen wird. Die Nachprüfung dieser wichtigen Beobachtungen wird zur Zeit sowohl experimentell wie am Krankenbett von unserer Klinik ausgeführt.

Ziemlich selten findet sich bei der CO-Vergiftung ein Befallensein der quergestreiften Muskulatur. Im Anfang bestehen dabei Schmerzen, harte Schwellung und Bewegungsunfähigkeit des betroffenen Muskelgebietes. In sehr vielen Fällen ist die darüber befindliche Haut ebenfalls erkrankt, ödematös geschwollen oder in Blasen abgehoben. Pathologisch-anatomisch handelt es sich um Blutungen, die die ganze Muskulatur durchtränken. Die Interstitien zwischen den Muskelfasern sind stellenweise außerordentlich verbreitert und mit Erythrocyten vollgestopft. Die contractile Substanz ist oft wachsartig degeneriert und zeigt weitgehenden Zerfall. Auch die Gefäßwände weisen deutliche Veränderungen auf. Der Verlauf dieser Erkrankungsform ist nach *Braun*[23] im allgemeinen so, daß die Erscheinungen in mehr oder weniger kurzer Zeit zurückgehen, ohne irgendwelche Störungen zu hinterlassen.

Bei stärkerer Muskelschädigung kann es zu Schrumpfungen kommen, indem sich an Stelle des zerstörten Muskels bindegewebige Schwielen bilden. *Braun* (l. c.) hat einen Fall beschrieben, wo es zu einer Schrumpfungsatrophie der kleinen Handmuskeln, insbesondere der Musculi lumbricales, kam.

### 3. Veränderungen im Bereiche des peripheren und centralen Nervensystems.

*a)* Peripheres Nervensystem. Neuritis und Polyneuritis nach CO-Vergiftung ist durchaus keine so seltene Erkrankung, wie man bisher annahm. Das Auftreten der ersten Symptome kann zwischen der Zeit kurz nach der Ver-

giftung bis mehrere Wochen ja sogar Monate schwanken. Es bestehen heftige reißende Schmerzen, starke Druckempfindlichkeit von Nerven und Muskeln und Gefühlsstörungen in den betroffenen Gebieten, außerdem Erlöschen der elektrischen Erregbarkeit und häufig Entartungsreaktion. Möglicherweise spielen neuritische Prozesse auch beim Zustandekommen der Hauterkrankungen eine Rolle. Muskelatrophien von teilweise großer Ausdehnung, soweit sie nicht myopathischer Herkunft sind, wurden mit Sicherheit als Folgen solcher Kohlenoxydneuritis beschrieben.

Die Lokalisation der neuritischen Prozesse ist zwar verschieden, trotzdem ist eine gewisse Bevorzugung der Extensoren an den Beinen, besonders des Nervus ischiadicus, nicht zu leugnen. Traumatische Momente spielen dabei insofern eine Rolle, als die Veränderungen auf der Seite oder in den Gliedmassen, die im Stadium der Bewußtlosigkeit gedrückt wurden oder herabhingen, mit Vorliebe auftreten. Pathologisch-anatomisch findet sich schon makroskopisch eine Verdickung und Verhärtung des befallenen Nervens und hämorrhagische Infiltrationen seiner Scheide. Histologisch sind neben akuten und subakuten entzündlichen Erscheinungen degenerative Veränderungen von leichtem fettigem Zerfall bis zu schwerster Entartung und Bildung von fibrillärem Gewebe zu sehen.

Wie diese Veränderungen zu stande kommen, darüber herrscht bis heute noch keine Einigung. Von mancher Seite wird die Meinung vertreten, daß das Kohlenoxyd direkt auf das Nervengewebe einwirke (*Geppert*[24], *Sachs*[25], *Bumke*[26] und *Eulenberg*, zit. nach *Kockel*), was allerdings von *Hoke*[27] auf Grund von Tierversuchen völlig abgelehnt wird. Andere Autoren halten die Nervenveränderungen für sekundäre Erscheinungen, als Folge von Gefäßwandschädigungen (*Mendel*[28], *Remak, Sibilius*[29], *Giese*[30] u. a.). Nähere Einzelheiten finden sich in einer kürzlich erschienenen Arbeit *H. Kockels*[31].

*b)* Centrales Nervensystem. Da die Ausbildung der Veränderungen im Gehirn eine Frage der Zeit ist, finden wir verschiedene histologische Befunde, je nachdem es sich um Früh- oder Spättodesfälle handelt.

Bei den Frühtodesfällen stehen die vasculären Veränderungen im Vordergrunde. Als wichtigster Befund ist die abnorme Füllung und Erweiterung der Hirngefäße zu bezeichnen (*W. Weimann*[32]), die in den unteren Rindenschichten, Stammganglien und im Hemisphärenmark konstant auftritt. Diapedesisblutungen werden nie vermißt. Sehr häufig dringen die Erythrocyten nicht nur in die Lymphkammern der Gefäße, sondern sofort bis in das Hirngewebe vor. Die überwiegende Mehrzahl der Blutungen ist nicht capillär, sondern findet sich an Arteriolen und größeren Venen. Ihr Hauptsitz sind die Meningen, das Hemisphärenmark und wiederum die Stammganglien. In einem Fall hat *W. Weimann* (l. c.) das Auftreten typischer Ringblutungen in einem eng umgrenzten Bezirk der Stammganglien beobachtet.

Bei der starken Durchlässigkeit der Gefäße, ihrer Neigung zu Exsudations- und Transsudationsvorgängen ist auch im Gehirn ein Ödem durch Austritt von Blutserum ohne zellige Bestandteile möglich. Universelles Hirnödem kommt, wenn auch nicht häufig, bei akuter Kohlenoxydvergiftung tatsächlich vor (*Weimann* [l. c.]). Öfter beobachtet man ein Ödem der Pia; circumscriptes

Ödem des Hirngewebes findet sich nach *Weimann* (l. c.) in den Stammganglien und dem Hemisphärenmark.

Die Auswirkungen der Gefäßschädigungen, Circulationsstörungen und der Sauerstoffverarmung auf das specifische Nervengewebe in Form von Nekrosen und Erweichungsherden beobachtet man nur bei Spättodesfällen, da sie eine gewisse Zeit zu ihrer Entwicklung brauchen.

Sitz der Erweichungsherde, deren Ausdehnung bis zur Apfelgröße betragen kann, sind besonders die basalen Ganglien, vor allem das Corpus striatum, wobei zuweilen die innere Kapsel mit ergriffen ist. Auch im Vorderhorngebiet des Rückenmarks sind Erweichungsherde beschrieben worden.

Die Entstehung der Gefäßveränderungen wie der Nekrosen und Erweichungsherde ist zur Zeit immer noch umstritten. *Grünstein* und *Popowa*[33] glauben an eine unmittelbare Einwirkung des CO auf das Nervengewebe oder an eine Folgewirkung der Asphyxie oder auch an eine kombinierte Wirkung beider Faktoren. Den Gefäßveränderungen legen sie fast gar keine Bedeutung bei. Nach den einwandfreien Untersuchungen *Weimanns* am Menschen darf man die bedeutsame Rolle der Gefäßschädigungen für das Zustandekommen der Hirnveränderungen keinesfalls gering einschätzen, sondern muß sie vielmehr als wichtigste Ursache ansehen. Unsere Anschauung über die Entstehung der Gefäßveränderungen haben wir am Anfang dieser Arbeit bereits niedergelegt.

Das klinische Bild entspricht in seiner Vielseitigkeit den angeführten mannigfachen funktionellen und organischen Veränderungen des Gehirns. Häufig ist das Auftreten einer vollständig oder unvollständig ausgebildeten Hemiplegie. Man kennt seit langem das Vorhandensein einer halbseitigen Lähmung der Gesichtsmuskulatur, der Zunge, einseitige Pupillenerweiterung u. s. w. beim Erwachen aus der Bewußtlosigkeit. Sehr oft entstehen hemiplegische Zustände im Stadium der Besserung oder sogar erst, wenn schon vollständige Wiederherstellung erfolgt ist. Sie treten zuweilen so plötzlich auf, daß Arzt und Kranker meist vollkommen überrascht werden oder es entwickelt sich das Bild einer vollständig ausgebildeten Hemiplegie nach und nach im Verlaufe weniger Tage.

Paraplegie tritt seltener auf und dann zumeist im Anschluß an die akute CO-Vergiftung. Auch seltene Lähmungskombinationen kommen vor, so sah *Lewin* (l. c.) bei einem Kranken links nur das Gesicht, rechts nur den Arm motorisch und sensibel gelähmt. Die Aussichten auf ein vollständiges Zurückgehen der Lähmungserscheinungen sind nicht allzu günstig, obwohl die Möglichkeit nicht ganz abgestritten werden kann. Es soll immerhin noch nach 9 Monaten Eintritt völliger Heilung gesehen worden sein. Häufiger beobachtet man nur Besserung insofern, als der Erkrankte an seinen Gliedmaßen zwar noch eine gewisse Schwäche aufzuweisen hat, sie aber doch wieder leidlich gebrauchen kann. Kaum reparabel sind die Blasen- und Mastdarmstörungen.

Im Stadium der Bewußtlosigkeit, mitunter auch beim Erwachen oder noch später, treten klonische oder tonische Krämpfe auf, die zuweilen den Charakter einer Epilepsie aufweisen können. Die Dauer dieser Krämpfe kann Stunden — bis zu Tagen betragen. Oft bleibt für Monate hinaus eine starke Muskelerregbarkeit bestehen.

Als besondere Form werden choreaartige Zwangsbewegungen erwähnt. Kürzlich habe ich bei einem 6jährigen Jungen nach Überstehen der akuten Erscheinungen das Bild einer Chorea minor auftreten sehen. Dieser Zustand dauerte etwa 6 Tage und verschwand allmählich. Fieber oder Herzkomplikationen bestanden nicht. Das Kind ist jetzt nach 3 Monaten völlig gesund.

Die Sinnesorgane weisen sowohl im akuten Stadium wie lange nachher zum Teil erhebliche Störungen auf. An den Augen findet man Nystagmus, Augenmuskellähmungen, Pupillendifferenz und -starre, Akkommodationsstörungen und Einschränkung der Sehfähigkeit. Neben Einengung des Gesichtsfeldes, Hemianopsie, kann völlige Erblindung auftreten. Vorübergehende Amaurose von einstündiger bis tagelanger Dauer ist nicht selten. Oft bleibt eine deutliche Sehschwäche für dauernd zurück. Selbst bei völliger Blindheit kann am Auge kein krankhafter Befund zu erheben sein, so daß man in diesen Fällen an eine centrale Schädigung denken muß. Im übrigen hat man retinale Blutungen, Erkrankungen des Nervus opticus und der Papille mehrfach feststellen können.

Das Gehör leidet in allen Abstufungen bis zu völliger Taubheit. Es handelt sich hierbei hauptsächlich um kurzdauernde Störungen. Sichere anatomische Veränderungen hat man dabei nie gefunden.

Verlust des Geruches und Geschmackes hat man des öfteren beobachtet. Zu den selteneren Veränderungen gehören die Störungen des Lagegefühles und des stereognostischen Sinnes.

### 4. Störungen der Geistestätigkeit.

Im akuten Stadium der Vergiftung ist die völlige Aufhebung des Bewußtseins kein seltenes Ereignis. 2—3 Tage dauernde Bewußtlosigkeit sieht man häufiger ohne schlimme Folgen. Dauert sie allerdings länger, so ist der weitere Verlauf wahrscheinlich tödlich, wenngleich auch hierbei Ausnahmefälle möglich sind und man selbst bei 7 Tage währender Bewußtlosigkeit noch Wiederkehr ins Leben beobachtet hat.

Unter den Ausfallserscheinungen, die nach überstandener CO-Vergiftung auftreten, sind die Gedächtnisstörungen besonders unangenehm. Die Amnesie erstreckt sich in leichten Fällen nur auf die Zeit kurz vor dem Unfall. So wissen die Befallenen auch nicht, wie sie zu ihrer Vergiftung gekommen, ja, daß sie überhaupt krank gewesen sind. Für die weiter zurückliegende Zeit ist die Erinnerung nicht nur gut erhalten, sondern manchmal heben sich längst vergessene Einzelheiten sogar besonders scharf hervor.

Oft ist aber ein ziemlich großer Zeitabschnitt vor der Erkrankung oder die ganze Vergangenheit ausgelöscht. So wußte ein Arzt, der 6—7 Stunden bewußtlos war, als er seinen Beruf wieder aufnehmen wollte, weder Namen und Wohnung seiner Patienten, noch ihre Leiden, an denen er sie vorher behandelt hatte (*Brouardel*, zit. nach *Lewin*). Wieder in anderen Fällen kommt zu dieser retrograden Amnesie die Unfähigkeit, neue Eindrücke und Erfahrungen festzuhalten, hinzu. Diese Störung der Merkfähigkeit und der Ausfall von Erinnerungsbildern kann so erheblich sein, daß sie unter Umständen ganz dem *Korsakow*schen Symptomenkomplex gleicht. In leichteren Fällen dagegen äußert sie sich nur in

einer starken Vergeßlichkeit. Der Verlust des Gedächtnisses ist entweder den Kranken klar bewußt oder es fehlt ihnen völlige Einsicht hierüber.

In der Regel finden sich diese krankhaften Veränderungen der Erinnerungsvorgänge nur nach vorausgegangener Bewußtlosigkeit. Sie treten meist gleich nach Ablauf der akuten Erscheinungen auf, sehr selten erst nach Tagen oder Wochen, und können zuweilen nach kurzer Dauer plötzlich wieder verschwinden. Doch kommt es vor, daß in besonders ungünstigen Fällen alle oder bestimmte Gedächtnisbilder für immer verlorengehen. Die Hoffnung, daß auch nach längerer Zeit noch Wiederherstellung eintreten kann, ist nicht aufzugeben, da sogar nach $1^1/_2$ Jahren noch Heilung beobachtet worden ist.

Sprachstörungen verschiedener Art treten im Gefolge einer CO-Hemiplegie oder allein auf. Motorische Aphasie kann unter Umständen einziges cerebrales Symptom beim Abklingen einer CO-Vergiftung sein. Dysarthrische Sprachstörungen bis zur Ausbildung einer skandierenden Sprache haben mehrfach den Verdacht auf eine multiple Sklerose hervorgerufen. Schließlich muß noch das Vorkommen von motorischer Aphasie erwähnt werden. Die Möglichkeit des Zurückgehens der Sprachstörungen ist nicht auszuschließen, doch weiß man vorher nie, in welchem Falle dies eintritt.

Ausgesprochene Psychosen stellen sich unmittelbar nach Ablauf des akuten Stadiums oder nach einem Intervall völlig normaler Geistestätigkeit ein. Dieses Intervall kann Tage, Wochen oder auch Monate dauern, bis plötzlich oder allmählich dann die Geistesstörung in Erscheinung tritt.

Die manischen Erregungszustände bringen die Betroffenen nicht selten mit dem Gesetz in Konflikt, da sie gewalttätige Handlungen jeglicher Art vollbringen. So entsinne ich mich eines harmlos verlaufenen Falles, wo ein Leuchtgasvergifteter nach dem Aufwachen aus dem Bett heraussprang, ein Uringlas ergriff und es auf dem Kopf des in der Nähe sitzenden Arztes zerschlagen wollte. Der Kranke fing furchtbar an zu toben und umherzuspringen und nur mit Mühe gelang es, ihn zu bändigen. Am nächsten Tage war er wieder völlig normal und wußte nichts von diesem Vorfall. Die Erinnerung an irgendwelche Delikte ist später in den meisten Fällen völlig aufgehoben. Solche Erregungszustände können Stunden und Tage anhalten. Bisweilen sind sie mit Sinnestäuschungen und Wahnvorstellungen verbunden. Nach vollendetem Ablauf bleiben selten psychische Ausfallserscheinungen zurück.

Ungünstiger ist das Auftreten depressiver Zustände zu beurteilen. Die Kranken werden einsilbig, scheu, sitzen teilnahmslos da und brüten vor sich hin. Eine völlige Gleichgültigkeit gegen nächste Angehörige und ihre Umgebung tritt ein. Manchmal macht sich schon nach der Vergiftung ein völliger Zerfall der Persönlichkeit bemerkbar, der bis zur ausgesprochenen Demenz führen kann. Ist erst einmal das Bild einer Demenz vorhanden, ist in seltenen Fällen auf eine Besserung zu hoffen.

### C. Zur Frage der chronischen Kohlenoxydvergiftung.

In letzter Zeit ist im Schrifttum über krankhafte Erscheinungen berichtet worden, die angeblich infolge längere Zeit hindurch erfolgter wiederholter oder dauernder Einwirkung von CO in kleinen Mengen aufgetreten sein sollen. Man

hat in diesem Zusammenhang von einer chronischen Kohlenoxydvergiftung gesprochen und *J. Loewy*[34] vertritt sogar die Meinung, daß diese Form durchaus nicht selten sei. Die Diagnose stützt sich nach *Loewy* (l. c.) auf ein Frühsymptom, die centrale labyrinthäre Übererregbarkeit. Sie äußert sich in Schwindelgefühl, das besonders morgens beim Aufstehen und auch meist beim Blick nach oben auftritt. *Beck* und sein Mitarbeiter *Fort*[35] führen 2 Fälle von chronischer Kohlenoxydvergiftung an, die dadurch charakterisiert waren, daß außer Allgemeinerscheinungen, wie fortschreitende Schwäche und Parästhesien an Händen und Füßen, eine auffallende Blässe vorhanden war. Als Ursache der Blässe wurde eine starke Reduzierung des Hb und der roten Blutkörperchen angegeben. Nach *Becks* (l. c.) Meinung sollte man daher bei unklaren Anämien immer an die Möglichkeit einer chronischen CO-Vergiftung denken. Schon 20 Jahre zuvor hatte *Reinhold*[36] einen ähnlichen Fall beobachtet, wo Sauerstoffzufuhr die Zahl der Erythrocyten von 1·5 Millionen auf 6 Millionen innerhalb einer Woche gesteigert haben soll.

Diese angeführten Beobachtungen sind bis jetzt von keiner anderen Seite bestätigt worden. Auch für das von *Loewy* (l. c.) aufgestellte Frühsymptom der labyrinthären Übererregbarkeit ist nach *W. Heubner* (l. c.) der Beweis eines Zusammenhanges mit CO noch nicht erbracht. Es fehlt sowohl der sicher positive CO-Nachweis wie der bestimmte Ausschluß anderer Schädlichkeiten. Von der Gegenseite wird behauptet, daß eine dauernde Aufnahme kleinster CO-Mengen — falls sie wirklich vorkommen sollte — oder eine häufig wiederholte Einatmung von geringen Mengen CO nicht gesundheitsschädlich sei. Dafür sind folgende Beweise erbracht: Im Tierversuch hat sich gezeigt, daß es unter den eben angeführten Bedingungen, die einem geringfügigen Sauerstoffmangel gleichkommen, zu einer Vermehrung der roten Blutkörperchen kommt (*Nasmith* und *Graham*[37]). Dieselben Ergebnisse zeigten Beobachtungen bei Arbeitern der nordamerikanischen Stahl- und Kohlenindustrie (*Forbes*[38]) und besonders von *Pfeil,* Leuna, bei den Steuerbockfahrern in den Generatoranlagen. Diese Arbeiter, die besonders leicht CO-Einwirkungen ausgesetzt sind, zeigten selbst nach längerer Tätigkeit einen durchaus guten Ernährungszustand. Körpergewicht und Blutbefund waren normal, der Hb-Gehalt lag im Durchschnitt sogar etwas höher als bei den anderen Leunaarbeitern. Diese Befunde widersprechen den angeblichen Feststellungen von Anämie infolge chronischer CO-Einwirkung und da sie an einem sehr großen Material erhoben wurden, sind sie besonders gewichtig.

Nach allem erscheint die Frage der chronischen CO-Vergiftung sehr umstritten. Meiner Meinung nach ist die Bezeichnung chronische Kohlenoxydvergiftung überflüssig, da es sich doch nur um eine Summation vieler akuter CO-Schädigungen handeln kann. Daß diese so geringfügig sind und, einzeln genommen, klinisch nicht in Erscheinung zu treten brauchen oder nur leicht unterdrückbare Beschwerden verursachen, bei häufiger Wiederholung aber doch krankhafte Symptome hervorrufen, wäre theoretisch möglich. Ähnlich spricht sich *W. Heubner* (l. c.) aus: „Immerhin ist es natürlich schwer, die Möglichkeit abzustreiten, daß ohne auffällige akute Symptome eine leichte CO-Vergiftung irgendwo eine an sich unbedenkliche Ernährungsstörung setzt, daß eine kurz darauf folgende gleichartige Vergiftung vor völliger Reparation dieser ersten

Ernährungsstörung sie verstärkt und mehrmalige Wiederholung des gleichen Vorganges sie erst so hochgradig macht, daß sie an Symptomen erkennbar wird."

Ein unanfechtbarer Beweis für die Entstehung von Krankheitserscheinungen durch eine Häufung symptomenloser CO-Vergiftungen ist jedenfalls bis heute nicht erbracht.

## D. Behandlung.

Die Ausscheidung des CO erfolgt, wenn der CO-Gehalt der Luft vermindert wird oder die Luft völlig frei von CO ist. Der CO-Gehalt des Blutes sinkt um so schneller ab, je höher der Sauerstoffgehalt der eingeatmeten Luft ist. Das Absinken erfolgt anfangs ziemlich rasch, die letzten Reste dagegen brauchen bis zu ihrem völligen Verschwinden ziemlich lange Zeit. So kann man im allgemeinen annehmen, daß bei schwerer Vergifteten, auch wenn sie schon mehrere Stunden aus der gefährdeten Zone entfernt sind, doch noch CO-Hämoglobin nachweisbar ist.

Von großem Einfluß auf die Schnelligkeit der Entfernung des CO aus dem Blute ist die Atmung. Je tiefer und regelmäßiger eingeatmet wird, um so rascher entweicht das CO. Auch wenn keine Störungen der Atemtätigkeit vorliegen, sollte man trotzdem versuchen, sie noch mehr zu steigern. Den Beweis für die Richtigkeit dieser Forderung liefern uns die Untersuchungen von *Henderson* und *Haggard*[39]. Sie vergifteten Hunde so weit, bis etwa 60% des Hb mit CO gesättigt waren, und ließen sie dann unter wiederholter Untersuchung des Blutes in CO-freier Luft atmen. Sie fanden ein Absinken des CO-Hämoglobins bis unter 10% bei Einatmung von gewöhnlicher Luft nach 140 Minuten. Wurde Sauerstoff eingeatmet, vergingen 100 Minuten und bei Atmung von Luft mit 10% Kohlensäure nur 80 Minuten. Bei Verwendung eines Gemisches von 10% Kohlensäure und 90% Sauerstoff verringerte sich die Zeit auf 22 Minuten, so daß die Einwirkungsdauer des CO um $1^1/_2$ Stunden vermindert wurde. Die Verwendung der Kohlensäure führt nicht nur zu einer bedeutenden Steigerung der Atmung, wahrscheinlich hat sie auch Einfluß auf die Dissoziation des CO-Hämoglobins, so daß das CO sich leichter aus seiner Verbindung lösen kann. Ähnliche Eigenschaften schreibt man auch dem Licht zu. Im Reagensglas begünstigt es jedenfalls die Entbindung des CO. *Macht* und *Blackmann*[40] sahen auch bei Tieren eine raschere Wiederherstellung durch Bestrahlung mit künstlicher oder natürlicher Sonne als bei Tieren, die im Dunkeln blieben.

Kürzlich hat *Koza*[41] im Kaninchenexperiment diesen günstigen Einfluß der ultravioletten Strahlen auf die CO-Ausscheidung bestätigen und am Menschen zum erstenmal nachweisen können. Es handelte sich um 2 Schwestern, die unter gleichen Bedingungen durch CO-Gase vergiftet wurden und eine gleichschwere Vergiftung erlitten hatten. Bei Patientin I betrug die Sättigung des Hb mit CO 70%, bei Patientin II 68%. Die Behandlung bestand in Lobelin-, Kardiazol- und Coffeininjektionen, reiner Sauerstoffinhalation und Reiben der Haut mit der trockenen Hand, um eine Hyperämie der Hautgefäße zu erzeugen, nur wurde Patientin I außerdem noch mit Höhensonne bestrahlt. Bei einem Abstand von 60 *cm* wurde der ganze Körper von vorn und von hinten je 20 Minuten lang bestrahlt. 40 Minuten nach Beginn der Behandlung betrug bei Patientin I der

CO-Hämoglobingehalt nur noch 32%, während bei Patientin II der CO-Gehalt noch nach $1^1/_2$ Stunden 54% betrug.

Auch der weitere Verlauf gestaltete sich bei der bestrahlten Patientin besser. Patientin I erwachte um 3 Uhr nachmittags aus der Bewußtlosigkeit — beide waren morgens um $^1/_2$7 Uhr eingeliefert worden —, während Patientin II erst um Mitternacht das Bewußtstein wiedererlangte.

Den günstigen Einfluß der Bestrahlung auf die Elimination des CO-Hämoglobins erklärt sich *Koza* zum Teil aus der besseren Dissoziation des CO-Hämoglobins, da die ultravioletten Strahlen durch die Haut in das im Capillarnetz zirkulierende Blut eindringen sollen.

Ob diese Behandlung vor der Einatmung des $CO_2$-O-Gemisches einen großen Vorteil bedeutet, bleibt weiteren Nachprüfungen vorbehalten.

Sicher bestehen ebenso individuelle Unterschiede in bezug auf die Dissoziationsneigung des CO-Hämoglobins.

Die Anwendung des Kohlensäuresauerstoffgemisches hat sich im Auslande allgemein durchgesetzt und beginnt auch bei uns an Boden zu gewinnen. Man benutzt jetzt im allgemeinen ein Gemisch, das nur 5% Kohlensäure enthält. Wenn das Sauerstoffkohlensäuregemenge nicht sogleich beschafft werden kann, ist die künstliche Atmung unbedingt erforderlich. Bei sog. Scheintod darf man die Wiederbelebungsversuche nicht zu früh abbrechen, auf keinen Fall vor Ablauf von 3 Stunden damit aufhören.

Die bei länger dauernden Wiederbelebungsversuchen aufkommenden Schwierigkeiten und das Fehlen geeigneter Hilfskräfte haben von jeher den Wunsch nach geeigneten Rettungsgeräten wachgerufen. Am meisten bekannt geworden ist der sog. Pulmotor, der auf folgendem Gedanken beruht: Durch Konstruktion bzw. Kombination zweier Blasebälge und zweier durch geeignete Hebelübertragung gesteuerter Ventile wird bewirkt, daß der Lunge abwechselnd sauerstoffreiche Luft eingeblasen und dann wieder abgesaugt wird. Sobald der Apparat richtig angestellt ist, arbeitet er selbständig weiter (*Forstmann*[42]). Die Ansichten über die Brauchbarkeit des Pulmotors sind immer noch sehr verschieden. Die Arbeitsweise ist zweifellos unphysiologisch, da der Lunge nur Luft eingeblasen und wieder abgesaugt wird. Eine Vertiefung der Atmung erfolgt hierbei nicht. Soweit mir bekannt, ist der Pulmotor wohl in allen großen Betrieben vorhanden, er wird aber meist so gut wie nie gebraucht. *Teleky* (zit. nach *Brezina* [l. c.]) fand ihn bei allen nicht gewerblichen Vergiftungen ganz wirksam.

Zur Anregung und Vertiefung der Atmung wird ferner die Injektion von Lobelin empfohlen. Wie ich der internationalen Übersicht über Gewerbekrankheiten von *Brezina* (l. c.) und persönlichen Umfragen in größeren industriellen Betrieben entnehme, hat es sich gut bewährt.

Die seit Jahrhunderten angewendete Ausführung eines großen Aderlasses bei der CO-Vergiftung hat sich bis heute noch ihren Platz behauptet. Vielleicht bringen die Ergebnisse der *Barcroft*schen[43] Untersuchungen Licht in den Mechanismus dieses unzweifelhaft wirkungsvollen Eingriffes. *Barcroft* (l. c.) fand nämlich, daß das eingeatmete CO sich zunächst nicht gleichmäßig in der Gesamtblutmenge des Körpers verteilt, sondern ein ziemlich großes Reservedepot roter Blutkörperchen, die Milz, frei läßt. Sobald nun die circulierende Blutmenge durch

einen Aderlaß vermindert wird, strömt aus dem Milzdepot Blut in die Circulation, das praktisch kein CO enthält. Dadurch nimmt aber die Menge des kreisenden Sauerstoffhämoglobins zu. Untersuchungen über Veränderungen des CO-Hämoglobingehaltes nach Aderlässen fehlen leider ganz. Sie werden von uns in Angriff genommen.

Da die Dauer der Sauerstoffverminderung von ungeheurem Einfluß auf die Entwicklung und den Grad der Schädigung ist, wird unser therapeutisches Streben immer dahin gerichtet sein müssen, die Sauerstoffverarmung schnellstens und bis zur völligen Wiederherstellung zu beheben. Hierbei erscheint uns die Anwendung aller oben angeführten Behandlungsmaßnahmen durchaus gerechtfertigt.

**Literatur:** [1] *Hoffmann,* Medicina consultatoria, Teil 5. Med. rat. systema, Halae **1720**, II, § 7 u. a.; zit. nach *Lewin.* — [2] *Heubner,* Die gewerbliche CO-Vergiftung. Beihefte zum Zentralblatt für Gewerbehygiene und Unfallverhütung. I, H. 4. Verlag Chemie, Leipzig-Berlin. — [3] *Grasberger, Kunz, Engling* u. *Rotter,* Abhandlungen aus dem Gesamtgebiet der Hygiene **1929**, H. 6. — [4] *Lewin L.,* Die CO-Vergiftung. J. Springer, Berlin **1920**. — [5] *Korff-Petersen,* Zt. f. Hyg. **1911**, 69, S. 135. — [6] *Liesegang,* Gesundheitsingenieur **1929**, 32. Jahrg., H. 22. — [7] *Zangger,* im Handbuch der Hygiene und Gesundheitsfürsorge von Gottstein, Schlossmann und Teleky. — [8] *Brezina,* Internationale Übersicht über Gewerbekrankheiten. J. Springer, Berlin **1929**. — [9] *Haldane,* J. of Phys. XVIII, 211. — [10] *Mosso,* Arch. ital. de biolog. XXXV, 23. — [11] *Gréhant,* L'oxyd de carbon **1903**, S. 182. — [12] *Kochmann,* Biochem. Zt. CXI, 39. — [13] *Haggard,* Am. j. of Phys. LX, 244. — [14] *Smolczyk,* Die Gasmaske. **1929**. — [15] *Grawitz* u. *Waegner,* Zt. f. kl. Med. CVI, H. 5/6. — [16] *Meyenburg,* Schweiz. med. Woch. **1911**, Nr. 45. — [17] *Massini,* Schweiz. med. Woch. **1922**, Nr. 45. — [18] *Gruber,* Mon. f. Unf. **1923**, Nr. 11. — [19] *Wolff-Eisner,* Zt f. Tub. LV, H. 6, S. 491. — [20] *Zondek,* D. med. Woch. **1919**, Nr. 25. — [21] *Liebmann,* D. med. Woch. **1919**, Nr. 43. — [22] *Colvin,* Amer. hearth. journ. **1928**, III, Nr. 4. — [23] *Braun,* M. med. Woch. 72. Jahrg., Nr. 1. — [24] *Geppert,* D. med. Woch. 18. Jahrg., Nr. 19. — [25] *Sachs,* zit. nach *Kockel.* — [26] *Bumke,* Handbuch der Neurologie von Lewandowsky. III. Berlin **1912**. — [27] *Hoke,* A. f. exp. Path. u. Pharm. LVI, H. 3 u. 4. — [28] *Mendel,* Kl. Woch. 1. Jahrg., Nr. 14. — [29] *Sibelius,* Zt. f. kl. Med. XLIX, 111. — [30] *Giese,* Allg. Zt. f. Psych. LXVIII, 804. — [31] *Kockel,* D. Zt. f. d. ges. ger. Med. XII, H. 4. — [32] *Weimann,* Zt. f. d. ges. Neur. u. Psych. CXVI, H. 3/4. — [33] *Grünstein* u. *Popowa,* A. f. Psych. u. Nerv. LXXXV, S. 283. — [34] *Loewy J.,* Beihefte zum Zentralblatt für Gewerbehygiene und Unfallverhütung. I, H. 4, S. 50. — [35] *Beck* and *Fort,* Annal. of clin. med. III, Nr. 6. — [36] *Reinhold,* M. med. Woch. **1904**, S. 739. — [37] *Nasmith* and *Graham,* J. of Phys. XXXV, 32. — [38] *Forbes,* J. of Industr. Hygiene **1921/22**. — [39] *Henderson* and *Haggard,* J. of Pharm. and experiment. Therap. XVI, 11. — [40] *Macht* and *Blackmann,* J. of Pharm. and experiment. Therap. XXXII, 142. — [41] *Koza,* Med. Kl. **1930**, Nr. 12. — [42] *Forstmann,* Beihefte zur Gewerbehygiene und Unfallverhütung. I, H. 4. - [43] *Barcroft,* Naturwissenschaften XIII, 325.

# Die pharmakologische und klinische Bewertung des Eisens als Heilmittel.

Von Prof. Dr. **E. Starkenstein** Prag.

Mit 8 Abbildungen im Text.

## I. Anteil der Pharmakologie an der Kritik von Heilverfahren.

Wenn seitens des Herausgebers dieser „Ergebnisse der gesamten Medizin" an den Pharmakologen die Forderung erging, hier eine zusammenfassende Darstellung der „Eisentherapie" zu geben, so mußte dies der Erwägung Raum lassen, inwieweit der Pharmakologe berechtigt ist, eine Frage kritisch zu bearbeiten, für deren Beantwortung schließlich doch nur dem Kliniker am Krankenbette das letzte Wort zufällt. Historisch betrachtet hatte hinsichtlich der Beurteilung unserer Heilmittel und ihrer Verwendbarkeit am Krankenbette von den Uranfängen der Heilkunde an der Arzt am Krankenbette stets das erste und das letzte Wort; erst mit der selbständigen Entwicklung der Pharmakologie wurde dieser das Recht zuerkannt, zu den Behauptungen des Arztes hinsichtlich der Arzneiwirkung Stellung zu nehmen, ein Recht, das aus den Ergebnissen der Pharmakologie als Experimentalwissenschaft abgeleitet wurde. Mehr oder weniger wurde damit jedoch der Pharmakologie vom Kliniker nur die Aufgabe zugewiesen, klinische Erfahrungen zu überprüfen, zu bestätigen und allenfalls zu begründen. Gelangte sie dabei zu einem der klinischen Erfahrung gegenüber negativen Ergebnis, so hatte sie wohl kaum das Recht, die am Krankenbette gewonnene Erfahrung als falsche Beobachtung hinzustellen, sondern lediglich die Pflicht, anzuerkennen, daß ihre Methodik nicht ausreicht, um die klinische Erfahrung zu bestätigen und — was ihre weitere Aufgabe gewesen wäre — allenfalls das negative Resultat zu erklären und zu begründen. Aber selbst hinsichtlich der positiven Ergebnisse solcher pharmakologischer Forschung blieb diese Disziplin doch nur mehr oder weniger die von der Klinik geführte, insofern, als sie ihr Hauptziel darin sah, durch Erfahrungen am Tier das zu bestätigen, was der Arzt von seiner Tätigkeit am Krankenbette her schon längst gewußt hat oder in gewissen Fällen wenigstens zu wissen glaubte. Der Pharmakologie mußte aber innerhalb ihrer Aufgabe, Grundlagen für eine rationelle Arzneitherapie zu schaffen, auch die Pflicht zugewiesen werden, klinischen Behauptungen dort entgegenzutreten, wo bei geeigneter Methodik Widersprüche gegenüber der klinischen Behauptung resultieren und dies insbesondere dort, wo das klinische Resultat nicht das Ergebnis streng objektiver und genau messender Beobachtung war, sondern zu einem großen Teile als Ausdruck ärztlichen Autoritätsglaubens in Erscheinung trat. Einem solchen Autoritätsglauben begegnen wir in der

Medizin oft dort, wo irgendeine richtige Beobachtung verschiedentliche Deutungen erfahren hat oder dort, wo die Bedingungen für das Zustandekommen eines richtigen Effektes nicht scharf umschrieben werden konnten. Bei einem Teile der Ärzte geht in solchen Fällen die streng objektive Kritik verloren und das Suchen nach den Gründen der negativen therapeutischen Erfolge wird dann nicht dem Kliniker, sondern dem Pharmakologen überlassen.

Damit erhält nun der Pharmakologe das erste Wort — das letzte aber muß nach wie vor dem Kliniker überlassen bleiben, der schließlich am Krankenbette festzustellen hat, ob jetzt, bei Einhaltung der vom Pharmakologen für eine wirksame Therapie aufgestellten Voraussetzungen und Bedingungen, auch ein entsprechend besserer Erfolg verzeichnet werden kann.

Das hier allgemein Gesagte hat seine besondere Geltung für die Eisentherapie. Das erste Wort hierzu hatte der Arzt am Krankenbette, der zuerst auf eine therapeutische Wirkung des Eisens aufmerksam machte. Und aus diesem Grunde hatte er so lange auch das letzte Wort, als ein therapeutischer Effekt bei dieser Therapie nachgewiesen werden konnte. Das Eisen teilte aber mit vielen anderen Mitteln das Schicksal jener Stoffe, bei denen der zweifellos nachgewiesene therapeutische Effekt nicht immer in Erscheinung trat und damit wurde der Pharmakologie das erste Wort dafür eingeräumt, festzustellen, inwieweit durch Rationalisierung der Grundsätze dieser Therapie eine größere Sicherheit des therapeutischen Effektes auf Kosten des Zufalls erreicht werden könne. Aber selbst dann, wenn es der Pharmakologie gelingt, ursächliche Momente für Erfolg und Mißerfolg aufzufinden, bleibt doch auch hier dem Arzte am Krankenbette die Entscheidung darüber belassen, inwieweit dem Pharmakologen eine solche Rationalisierung gelungen ist und in welchem Außmaße die Sicherheit des Erfolges auf Kosten des Zufalles oder gar auf Kosten der negativen Ergebnisse erreicht werden konnte. Dem Pharmakologen steht somit nur ein bedingtes Recht zu, ein therapeutisches Gebiet kritisch zu beurteilen; berechtigt ist er dagegen, die Grundlagen für eine solche Therapie kritisch zu behandeln und insbesondere das Material zur Durchführung einer solchen Therapie, *das Heilmittel, vom pharmakologischen Standpunkte aus und unter Heranziehung der klinischen Literatur auch vom klinischen Standpunkte aus zu bewerten.*

In diesem Sinne soll hier eine zusammenfassende Darstellung über die Beurteilung und Bewertung der Eisentherapie gegeben werden. Dem praktischen Zwecke entsprechend kann es nicht darauf ankommen, die Entwicklung dieser Frage in historischer Reihenfolge zur Grundlage der Darstellung zu nehmen; es sind vielmehr nur die Endergebnisse dieser ganzen Frage zu einem geschlossenen Ganzen zu vereinigen, soweit dies nach dem derzeitigen Stande der Forschung möglich ist.

## II. Einteilung der Eisenpräparate.

Für die Eisentherapie wurde begreiflicherweise „Eisen“ schlechthin als Arzneimittel empfohlen. Diese Bezeichnung für das zu wählende Präparat war so lange richtig, als man „Eisen“ wirklich als solches verabreichte, nämlich als

elementares Eisen in Form von Eisenpulver. Die Entwicklung der Chemie brachte es mit sich, daß man an Stelle des Eisens dann die verschiedenen Eisensalze einführte und zunächst gar nicht daran dachte, eine scharfe Differenzierung der Eisenverbindungen hinsichtlich ihrer Brauchbarkeit für die Eisentherapie vorzunehmen. Wir können heute wohl sagen, daß von dem Zeitpunkte an die Unsicherheit in der Wirkung des „Eisens" eine immer größere wurde, seit man jede Eisenverbindung nur nach ihrem Gehalte an Fe zu bewerten suchte. Während früher Zweifel über die Wirkung des Eisens doch nur selten geäußert wurden, häuften sich die einleitend erwähnten Widersprüche immer mehr und darauf dürfte es zurückzuführen sein, daß auch die Zahl der Untersuchungen über den Wert verschiedener Eisenpräparate immer größer wurde.

Nun suchte man auch nach einer schärferen Definition der Eisenpräparate. Die Fragestellung, die sich hierauf bezog, galt einerseits der Feststellung, ob organische Eisenpräparate für die Eisentherapie geeigneter seien als anorganische, bezog sich dann weiter auf die Wirkung einfacher und komplexer Eisenverbindungen und schließlich suchte man Unterschiede zwischen Eisenverbindungen mit „maskiertem", „halbmaskiertem" oder „nichtmaskiertem" Eisen festzustellen. Ein besonderes Kriterium für die therapeutische Brauchbarkeit war die Reaktion der Lösungen von Eisenpräparaten, die darnach in neutrale, d. h. reizlose, sowie in sauer reagierende, ätzende und reizende eingeteilt wurden. Schließlich wurde auch eine Differenzierung hinsichtlich der Zuteilung der Eisenpräparate in resorbierbare und nichtresorbierbare vorgenommen.

Alle diese Kriterien: anorganisch und organisch, einfach und komplex, reizend, ätzend und indifferent, die bisher zur schärferen Umschreibung der Eisenpräparate herangezogen worden waren, haben sich für die pharmakologische Klassifizierung der Eisenpräparate insofern als unbrauchbar erwiesen, als sie ganz unklar gefaßt waren; denn die Begriffe „anorganisch" und „organisch", „einfach" und „komplex" waren ebensowenig ausreichend determiniert wie die Präparate, auf die sie angewendet wurden.

Die Untersuchung der Eisenpräparate vom pharmakologischen Standpunkte aus ermöglichte es uns, auch hinsichtlich ihrer Abgrenzung nach chemischen Gesichtspunkten zu einer neuen Einteilung zu kommen, wie sie in der beigegebenen Tabelle ihren Ausdruck findet (s. Tabelle 1).

Wie aus diesem Einteilungsprinzip hervorgeht, haben wir zunächst alle Eisenpräparate in zwei große Hauptgruppen zu teilen: in die anorganischen und in die organischen. Die Diskussion über eine Einteilung der Eisenverbindungen in organische und anorganische nimmt in der Literatur über die Eisenfrage einen großen Raum ein. Die zahlreichen Widersprüche, die sich in bezug auf diese Einteilung finden, sind dadurch veranlaßt, daß man den organischen andere Wirkungen und andere Resorptionsbedingungen sowie eine andere therapeutische Verwendbarkeit zugeschrieben hatte als den anorganischen, bis schließlich alle als einander gleichwertig klassifiziert wurden. Irrtümer in der Auffassung über organische und anorganische Eisenpräparate sind vor allem darauf zurückzuführen, daß meistens schon jene Präparate als organisch bezeichnet wurden, in denen das Eisen salzartig oder sonstwie an

eine Kohlenstoffverbindung gekettet ist. Von diesem Gesichtspunkte aus galten die einfachen Salze der Salz- oder Schwefelsäure, wie Eisenchlorid, Eisensulfat u. s. w., als anorganische Verbindungen, jene nach Art des Ferrum citricum, Ferrum lacticum u. s. w. als organische. Als organische Eisenverbindungen wurden weiter jene bezeichnet, in denen das Fe an Eiweiß gebunden und in „halbmaskierter Form" enthalten ist, wie Ferrum albuminatum, Ferrum peptonatum, Ferratin u. s. w., dann Ferrum oxydatum saccharatum und ähnliche, und schließlich zählte man zu den organischen Eisenpräparaten jene mit ganzmaskiertem Eisen, wie das Hämoglobin und die Hämoglobinderivate. Eine solche Einteilung der Eisenpräparate in organische und anorganische ist jedoch unhaltbar, denn es kommt bei Beurteilung dieser Gruppe von Präparaten nicht darauf an, ob in der Eisenverbindung eine Kohlenstoffkette vorhanden ist oder nicht, sondern lediglich darauf, ob das Eisen selbst organisch oder anorganisch gebunden ist.

Nach der von *Wiechowski* angegebenen Nomenklatur haben wir somit nicht von anorganischen und organischen Eisenpräparaten zu sprechen, sondern von solchen mit anorganischer bzw. organischer Eisenbindung. Die organische Eisenbindung ist dadurch charakterisiert, daß das Eisen hier direkt an Stickstoff oder Kohlenstoff gebunden ist und daß Verbindungen, die Eisen in dieser Bindung enthalten, Eisenionen erst nach vollständiger Oxydation entstehen lassen. Dagegen sind Eisenverbindungen, in welchen das Eisen nicht unmittelbar an Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden ist, als anorganische zu betrachten, mögen sie auch einem an sich organisch aufgebauten Komplex angeschlossen sein, ja selbst dann, wenn sie aus unter sich durchaus organisch verketteten Atomen bestehen. Demzufolge sind Eisencitrat, -lactat, -acetat u. s. w. anorganische, Hämoglobin, Eisencyanwasserstoffsäuren dagegen organische Eisenverbindungen. In gleicher Weise sind aber auch Ferrum albuminatum, Ferrum peptonatum, Ferrum oxydatum saccharatum, Ferratin und ähnliche Präparate anorganische Eisenverbindungen. Man hatte diese früher als Eisenpräparate mit halbmaskiertem Eisen bezeichnet, weil sie mit den gewöhnlichen Eisenreagenzien (Ammonsulfid, Hämatoxylin) nicht augenblicklich, sondern erst allmählich in Reaktion treten. In Wirklichkeit handelt es sich bei diesen Verbindungen aber meistens um Ferrihydroxyd, das in diesen Präparaten bei neutraler Reaktion in einer kolloid löslichen Form vorhanden ist, ähnlich wie kolloides dialysiertes Eisenhydroxyd und dessen Ionisierung bei der erwähnten Schwefelammonreaktion erst durch die Schwefelwasserstoffsäure erfolgt und daher langsamer vor sich geht.

Die Schwefelammonreaktion ist demzufolge bei den einzelnen Gruppen der anorganischen Eisenverbindungen nur zeitlich hinsichtlich der Schnelligkeit ihres Eintritts, nicht aber qualitativ verschieden, während der Unterschied zwischen anorganischen und organischen Eisenpräparaten ein qualitativer ist, insofern, als die letztgenannten mit den beiden Eisenreagenzien Schwefelammon und Hämotoxylin überhaupt nicht reagieren*.

* Vgl. hierzu auch *Mac Callum*, Erg. d. Phys. 1908, VII, S. 565.

Innerhalb der Gruppe der Verbindungen mit anorganisch gebundenem Eisen, die wir hier der Kürze halber als anorganische Eisenverbindungen bezeichnen wollen, haben wir weiter zwei große Gruppen zu unterscheiden: die einfachen und die komplexen. So geläufig der Begriff der einfachen Verbindungen ist, so sehr begegnet meist die Auffassung von dem, was man komplexe Verbindungen nennt, erheblichen Schwierigkeiten. Da der Unterschied zwischen einfachen und komplexen Verbindungen gerade bei denen des Eisens auch hinsichtlich seiner therapeutischen Anwendung eine große Rolle spielt, scheint es notwendig, diese beiden Begriffe am besten an Hand eines Beispiels zu erläutern:

Als Beispiele einfacher Eisenverbindungen dienen die Eisensalze, in denen das Eisen mit der Schwefelsäure ($FeSO_4$), mit der Salzsäure ($FeCl_2$), mit der Milchsäure ($[CH_3CH(OH)COO]_2Fe$), mit der Weinsäure ($C_4H_4O_6Fe$) u. s. w. verbunden ist.

In Lösungen zerfallen diese einfachen Verbindungen je nach dem Grade ihrer elektrolytischen Dissoziation in Fe-Kationen und in die entsprechenden Säureanionen. Versetzt man die Lösung von schwefelsaurem oder salzsaurem Eisen mit Natriumhydroxyd, dann bildet sich das Natriumsalz der anwesenden Säure (z. B. NaCl) und das anderseits entstandene Eisenhydroxyd fällt, weil wasserunlöslich, als Niederschlag aus. In gleicher Weise wie das salzsaure verhält sich das schwefelsaure, das essigsaure, das milchsaure Eisen. Versetzt man dagegen eine Lösung von apfelsaurem, zitronensaurem oder weinsaurem Eisen bis zur schwach alkalischen Reaktion mit Natriumhydroxyd, dann entsteht ein solcher Niederschlag von Eisenhydroxyd nicht; es bildet sich vielmehr dabei eine Verbindung, welche — z. B. im Falle der Anwesenheit von weinsaurem Eisen — der Formel (Weinsäure-Fe)Na entspricht. Es kommt bei der Reaktion von weinsaurem Eisen und Natriumhydroxyd nicht zur doppelten Umsetzung unter Fällung von Fe-Hydroxyd, sondern es bildet sich ein komplexes Anion, in welchem das Fe sitzt, während das Na das Kation des neuen Salzes bildet.

Innerhalb der Gruppe der komplexen Eisenverbindungen haben wir aber zwei weitere Gruppen zu unterscheiden, nämlich solche komplexe Eisenverbindungen, die nur bei einer bestimmten Reaktion in vitro, nicht aber bei der Reaktion des Organismus beständig sind und solche, die auch bei der im Organismus herrschenden Reaktion beständig sind, oder — was besonders wichtig erscheint — sogar erst im Organismus gebildet werden können. Die in unserem Institute durchgeführten Untersuchungen*, die die Bedingungen für das Zu-

* Die diesem Referate zu grunde liegenden Arbeiten sind, soweit sie nicht besonders angeführt sind, in folgenden Mitteilungen veröffentlicht worden:

*Starkenstein*: 1. Neue pharmakologische Richtlinien für die Eisentherapie. Verh. d. D. pharm. Ges. 1922. — 2. Beiträge zur Pharmakologie des Eisens. A. f. exp. Path. u. Pharm. 1926, CXVIII, S. 131. — 3. Neue pharmakologische Richtlinien für die Eisentherapie. Med. Kl. 1926, XXII, S. 47. — 4. Über die Resorbierbarkeit der Eisenverbindungen aus dem Verdauungskanal. A. f. exp. Path. u. Pharm. 1927, CXXVII, S. 101. — 5. Demonstration der Resorption von Eisensalzen vom Magen-Darm-Kanal aus. Verh. d. D. pharmakol. Ges. 1927. — 6. Die derzeitigen pharmakologischen Grundlagen einer rationellen Eisentherapie. Kl. Woch. 1928, VII, S. 267. — 7. Die biologische Aktivität des Eisens ist lediglich eine Funktion der Ferroionen. Kl. Woch. 1928, VII, S. 846. — 8. Therapeutischer Wert und chemische Wertigkeit der Eisenpräparate. Th. d. G. 1928. — 9. Erwiderung. Kl. Woch. 1928, Nr. 48, S. 2297. —

standekommen solcher komplexer Eisenverbindungen feststellen sollten, hatten ergeben, daß die Möglichkeit für die Bildung einer komplexen Eisenverbindung, in der sich das Eisen im Anion befindet, von einer bestimmten chemischen Konstitution der Säure abhängig ist, mit welcher das Eisen die betreffende Verbindung eingeht. Bei diesen Untersuchungen ergab sich nun, daß eine COOH-Gruppe, wie die der Monocarbonsäuren (Essigsäurereihe) und der entsprechenden Aminosäuren zwar auch zur Bildung von Komplexen befähigt, jedoch nur solcher mit kationischem Eisen. Von prinzipieller Bedeutung ist es weiter, daß, wie bereits ausgeführt wurde, auch die Komplexe, in denen sich das Eisen im Anion befindet, nur bei einer bestimmten Reaktion beständig sind, dies oft erst bei einem verhältnismäßig hohen Alkaligehalt ($p_H$ ca. 8), dann aber bei einer höheren Wasserstoffionenkonzentration ($p_H$ ca. 7) ihre Komplexnatur verlieren, so daß das Eisen wieder kationisch wird. So zeigte sich, daß die Verbindungen mit mehreren OH-Gruppen (Polyalkohole, Glycerin, Zucker) zwar zur Bildung von Komplexen befähigen, in denen sich das Eisen in wässeriger Lösung im Anion befindet, während im Serum z. B. eine Umladung erfolgt und dadurch das Eisen wieder kationisch wird. Komplexe dieser Art, wie das Ferrum oxydatum saccharatum, Ferrum peptonatum, Ferrum albuminatum und Ferrum glycerinatum sind somit im Organismus selbst als Komplexe nicht beständig und verhalten sich folglich hier nur so, wie einfaches anorganisches Ferrihydroxyd.

Schließlich gibt es eine Reihe von Verbindungen, sowohl des zwei- wie auch des dreiwertigen Eisens, welche schon bei neutraler Reaktion derartige Komplexe zu bilden im stande sind, die somit auch im Organismus beständig bleiben. Dies gilt vor allem von Verbindungen mit einer COOH-Gruppe und einer OH-Gruppe (Milchsäure), dann mit einer COOH-Gruppe und mehreren OH-Gruppen (Glukonsäure), endlich mit zwei oder mehreren COOH- und mit einer oder mehreren OH-Gruppen (Wein-, Apfel-, Zitronensäure).

---

10. Wirksame Eisentherapie. F. d. Ther. 1930, H. 4. — 11. Zusammenfassende Darstellung der bisherigen Ergebnisse unserer Studien über die Pharmakologie des Eisens. Med. Kl. 1929, Nr. 51. — 12. Über den intermediären Eisenstoffwechsel. Festschrift für A. Biedl. Zt. f. d. ges. exp. Med. LXVIII, H. 1—4.

*Starkenstein* und *Weden*: 1. Weitere Beiträge zur Pharmakologie und Physiologie des Eisens. Kl. Woch. 1928, VII, S. 26. — 2. Über das Schicksal des anorganischen Eisens in überlebenden Organen. A. f. exp. Path. u. Pharm. 1928, CXXXIV, H. 5/6. — 3. Über das Schicksal des anorganischen Eisens im Organismus nach Zufuhr einfacher anorganischer Ferro- und Ferriverbindungen. A. f. exp. Path. u. Pharm. 1928, CXXXIV, H. 5/6. — 4. Über das Verhalten des Eisens im Organismus nach Zufuhr komplexer und organischer Eisenverbindungen. A. f. exp. Path. u. Pharm. 1930. Im Druck.

*Hendrych* und *Starkenstein*: Über die Aufnahmefähigkeit der Milz für Arzneimittel und Gifte. Med. Kl. 1929.

*Weden*: Definition und Wirkung komplexer Schwermetallverbindungen. A. f. exp. Path. u. Pharm. 1930. Im Druck.

*Flögel*: Über komplexe Aminosäure-Eisenverbindungen. Ein Beitrag zum Studium des intermediären Eisenstoffwechsels. 1930. Im Druck.

*Bauer F.*: Über die Löslichkeitsbedingungen für Eisen in Säuren. 1930. Im Druck.

*Klimesch*: Über die Abhängigkeit der Resorption und Ausscheidung des Eisens von der Art seiner chemischen Bindung. 1930. Im Druck.

Innerhalb der zuletzt genannten organischen Verbindungen mit anorganischer Eisenbindung bestehen insofern Unterschiede, als auch nach Injektion von einfachen wein-, apfel- oder zitronensaurem sowie glukonsaurem Eisen im Organismus der entsprechende Na-Komplex entsteht, während milchsaures Eisen diese Fähigkeit nicht hat. Dagegen behält auch die letztgenannte Verbindung im Organismus ihren Komplexcharakter, wenn sie als fertiger Natriumlactatferrikomplex injiziert wird. Erst nach Verbrennung der den Eisenkomplex bildenden Milchsäure geht der Komplexcharakter verloren.

In den Lehrbüchern der Chemie werden meistens auch Verbindungen, wie das Ferrocyankalium, als komplexe Eisenverbindungen bezeichnet. Das ist wohl richtig, weil sich auch dort das Eisen im Anion der Verbindung befindet, aber trotzdem können diese Verbindungen nicht in unsere Gruppe der komplexen Eisenverbindungen eingereiht werden, weil in ihnen das Eisen eben an Kohlenstoff gebunden ist, wodurch diese Verbindungen sowohl chemisch als auch pharmakologisch ganz andere Eigenschaften erhalten als die der komplexen Verbindungen mit anorganisch gebundenem Eisen. Wir müssen folglich die Definition so wählen, daß zwar alle organischen Eisenverbindungen komplexe Eisenverbindungen sind, sich aber durch die organische Bindung des Eisens von den sog. anorganischen komplexen Eisenverbindungen prinzipiell unterscheiden.

Ein weiteres Kriterium bei der Einteilung der Eisenverbindungen bildet die Oxydationsstufe des Eisens. Sowohl bei den Eisenverbindungen, in denen das Eisen anorganisch gebunden ist, als auch in jenen mit organischer Bindung spielt diese Oxydationsstufe eine große Rolle; die Annahme, daß das Eisen im Hämoglobin in zweiwertiger, im Methämoglobin in dreiwertiger Form vorhanden ist, zeigt schon die physiologische Bedeutung der Oxydationsstufe, die aber für die Beurteilung des Eisens als Heilmittel weiter unbeachtet bleiben kann. Umsomehr tritt die Bedeutung der Oxydationsstufe bei den Verbindungen mit anorganisch gebundenem Eisen in den Vordergrund. Vor allem unterscheiden sich die Verbindungen der beiden Oxydationsstufen dadurch, daß alle Ferroverbindungen bei normaler Temperatur weder Eiweiß fällen, noch rote Blutkörperchen agglutinieren oder sie auflösen, Eigenschaften, die selbst die intravenöse Applikation der Ferroverbindungen möglich machen. Demgegenüber fällen die Ferrisalze noch in größter Verdünnung Eiweiß, agglutinieren Erythrocyten und lösen sie auf. Diese Unterschiede sind darauf zurückzuführen, daß die Ferriverbindungen, insbesondere die der anorganischen Säuren, stärker elektrolytisch dissoziiert, dagegen schwach hydrolytisch gespalten sind. Sie reagieren daher in wässeriger Lösung praktisch neutral. Die Ferrisalze sind dagegen stark hydrolytisch gespalten, reagieren demzufolge stark sauer (Ferrichlorid, Ferrisulfat u. s. w.), sind aber in reiner, wässeriger Lösung nur schwach elektrolytisch dissoziiert. Dies bewirkt, daß die Ferriverbindungen in Lösung zum größten Teile nur als Ferrihydroxyd vorhanden sind. In einigen Präparaten findet sich dieses Ferrihydroxyd bei neutraler Reaktion nur in kolloidaler Lösung vor, in der es durch Anwesenheit verschiedener Stoffe (unter anderem auch durch Kolloide) vor der Ausflockung geschützt ist (F. albuminatum, F. peptonatum, F. saccharatum). In diesen Verbindungen ist Eisen, wenn auch nur spurenweise, als ionisiertes $Fe^{III}$ vorhanden.

In einzelnen Eisenpräparaten ist das Eisen metallisch in kolloider Form zugegen, wie im Elektroferrol und ähnlichen und in diesen Lösungen sind Eisenionen überhaupt nicht nachweisbar.

Wie aus dem Vorstehenden hervorgeht, ist diese von uns durchgeführte Einteilung der Eisenpräparate sowohl durch die chemischen als auch durch die physiologisch-chemischen Eigenschaften der verschiedenen Eisenverbindungen gerechtfertigt. Keinesfalls würde jedoch daraus der weitere Schluß gezogen werden dürfen, daß die verschiedenen Gruppen von Eisenverbindungen auch eine verschiedene Bewertung als Heilmittel haben müßten. Daß dies jedoch tatsächlich der Fall ist, bewiesen uns die Untersuchungen, die sich auf die pharmakologische Wirkung der verschiedenen Eisenpräparate bezogen, und diese ergaben — um es gleich vorweg zu nehmen —, daß auch die pharmakologische Wirkung der einzelnen Gruppen grundsätzliche Verschiedenheiten aufweist.

Es wird mit Recht betont werden, daß die allgemeine pharmakologische Wirkung, die sich mehr oder weniger in der Toxizität ausprägt, noch keinerlei Schlußfolgerung auf die Verwendung eines pharmakologisch wirksamen Stoffes als Heilmittel gestattet; denn wir selbst hatten ja des öfteren Gelegenheit, darauf hinzuweisen, daß auch Stoffe ohne sichtliche pharmakodynamische Wirkung indirekt Heilwirkungen auslösen können, denen mehr oder weniger mikrodynamische Reaktionen zu grunde liegen. Unabhängig von diesen, von *Wiechowski* als statische bezeichnete Arzneimittelwirkungen, hat sich aber doch bei der Mehrzahl aller Heilmittel ein Parallelismus zwischen pharmakologischer und therapeutischer Wirkung nachweisen lassen. Es schien daher auch bei unseren Eisenuntersuchungen zunächst von Wichtigkeit, die allgemeine pharmakologische Wirksamkeit der verschiedenen Eisenverbindungen zu prüfen und dann erst weitere experimentell pathologische und klinische Untersuchungen darüber anzustellen, inwieweit zwischen pharmakologischer und therapeutischer Wirkung ein innerer Zusammenhang nachgewiesen werden kann.

## III. Pharmakologische Wirkung der verschiedenen Eisenverbindungen.

Wie bereits erwähnt, kommt die pharmakologische Wirkung eines Arzneistoffes in erster Linie in seiner allgemeinen Toxizität zum Ausdruck. Ohne hier auf diese Untersuchungen näher eingehen zu wollen, sei zusammenfassend nur darauf hingewiesen, daß lediglich die einfachen anorganischen Ferroverbindungen sowie die anorganischen komplexen Fe-Verbindungen pharmakologisch wirksam sind, während sich die anorganischen Ferriverbindungen sowie sämtliche organische Eisenverbindungen — unter ihnen insbesondere das Hämatin und die hämatinhaltigen, sog. Blutpräparate — als pharmakologisch unwirksam erwiesen haben. Von ganz besonderem Interesse auch für die später noch zu besprechende Bewertung des Eisens als Heilmittel

ist es, daß hier zwischen den einzelnen Gruppen keineswegs fließende Übergänge bestehen, etwa in dem Sinne, daß der Toxizitätsgrad nur in quantitativen Unterschieden zum Ausdruck käme, sondern der pharmakologische Wirkungsgrad ist hier ein absolut qualitativ verschiedener, insofern, als Ferriverbindungen — von ihren durch Eiweißfällung bedingten Wirkungen, die nichts mit einer specifischen Eisenwirkung zu tun haben, abgesehen — sich, ebenso wie die organischen Eisenverbindungen, auch in größten Dosen als pharmakologisch vollkommen unwirksam erwiesen haben, während die Ferroverbindungen einen recht bedeutenden, die komplexen Eisenverbindungen sogar einen zehnfach höheren pharmakologischen Wirkungsgrad besitzen.

Das Wirkungsbild nach oraler wie nach parenteraler (subcutaner und intravenöser) Injektion der einfachen Ferrosalze kommt zunächst in einer Lähmung zum Ausdruck, die vielfach an das Bild der sog. Magnesiumnarkose erinnert; diese Beziehung zwischen Ferrosalzwirkung und Magnesiumwirkung ist insofern von besonderem Interesse, als auch chemisch die Magnesiumsalze in mehrfacher Beziehung den Ferroverbindungen nahestehen, während die Ferrisalze mehr Verwandtschaft zur Aluminiumgruppe aufweisen. Von dieser Lähmung können sich die Versuchstiere wiederum erholen; je nach der angewandten Dosis führt die Lähmung entweder ohne Erholung zum Tode oder es tritt einige Stunden nach der Erholung ein zweites Vergiftungsbild in Erscheinung, das sich in kurzdauernden Krämpfen äußert, in welchen dann die Tiere ausnahmslos zu grunde gehen. Diese letztgenannte Wirkung kommt besonders stark nach Applikation der komplexen Eisenverbindungen zum Ausdruck, wie nach zitronensaurem, apfel- und weinsaurem Eisen, während hier die kurz vorübergehenden narkotischen Erscheinungen nicht manifest werden. Demgegenüber fehlt den Ferrisalzen ebenso wie den organischen Eisenverbindungen jede pharmakologische Wirkung, u. zw. auch dann, wenn diese, wie es z. B. beim Eisenzucker möglich ist, intravenös in außerordentlich großen Dosen injiziert werden.

Aber auch die Gruppe der Ferroverbindungen erweist sich hinsichtlich ihrer Toxizität nicht als einheitlich. Frühere Untersuchungen hatten uns zu dem Ergebnis geführt, daß die Toxizität binärer Verbindungen zu einem großen Teile vom Anion der betreffenden Verbindung abhängig ist, insofern, als Verbindungen mit verbrennbarem Anion, infolge des Schicksals, das sie im Organismus erleiden, im allgemeinen einen geringeren Toxizitätsgrad besitzen als Verbindungen mit nicht verbrennbarem Anion, die meist länger im Organismus in der wirksamen, dissoziierten Form kreisen. Alles das gilt auch von den Ferroverbindungen, die als Chlorid und Sulfat stärker wirksam sind als in Form des Nitrats oder gar als Acetat und Lactat, welch letzteres eben infolge der Verbrennbarkeit der Milchsäure etwa den halben Wirkungsgrad gegenüber dem Chlorid aufweist. Jene Ferroverbindungen, deren Anion die Fähigkeit zur Komplexbildung zeigt (Citrat u. s. w.), fallen überhaupt aus dieser Reihe der Ferroverbindungen heraus und gehören hinsichtlich ihres Wirkungsgrades in die Gruppe der komplexen Eisenverbindungen, und unterscheiden sich in nichts von den entsprechenden komplexen Ferriverbindungen, in die sie im Organismus übergehen.

Wir können uns damit begnügen, die pharmakologischen Wirkungen der Eisenverbindungen in diesem Ausmaße zu schildern und wollen dabei nochmals betonen, daß das Grundsätzliche darin liegt, daß nicht von einer Eisenwirkung als solcher gesprochen werden kann, sondern daß diese Wirkung oft nur Eisenverbindungen bestimmter Gruppen zukommt, während sich andere Gruppen als pharmakologisch vollkommen wirkungslos erweisen. Dabei ist diese Wirkung unabhängig von der Applikationsart; denn die Eisenverbindungen, die pharmakologisch wirksam sind, zeigen diese Wirkung ebenso nach oraler wie nach subcutaner oder intravenöser Injektion, während die pharmakologisch unwirksamen Eisenverbindungen weder nach oraler noch nach parenteraler Applikation irgendeine Wirkung erkennen lassen.

Fassen wir alles das zusammen, was uns bisher die pharmakologischen Untersuchungen über die Wirkung der verschiedenen Eisenpräparate ergeben haben, so kommen wir zu dem Schluß, daß wir bei der pharmakologischen Beurteilung des Eisens nicht von der Wirkung dieses Metalls schlechtweg sprechen können, sondern stets damit zu rechnen haben, daß es wirksame und unwirksame Eisenverbindungen gibt. In der letzten Zeit wurde vielfach auch in die Biologie, Pharmakologie und Pharmakotherapie der Ausdruck „aktives Eisen“ eingeführt, der jedoch hier nur an Stelle des alten Ausdruckes „wirksames Eisen“ Anwendung findet. Die Wahl dieses Ausdruckes für die biologische Wirkung scheint mir keine glückliche; denn der Ausdruck ist ohne hinreichende Begründung aus der physikalischen Chemie der Metalle in die Biologie übertragen worden. Dort bezeichnet man als passiv die Eigenschaft eines Metalles, daß eine bestimmte chemische Reaktion nicht eintritt, obwohl unter den gegebenen Verhältnissen aus dem sonstigen Verhalten des Metalls das Bestehen einer Triebkraft für die Reaktion angenommen werden muß. Das Eintreten dieser Reaktion dagegen bezeichnet man als aktiv. Da am Eisen die erwähnten Passivitätserscheinungen zuerst erkannt und studiert worden sind, hat auch die Betonung der Aktivität in der physikalischen Chemie des Eisens ihre volle Berechtigung. Die Annahme aber, daß Aktivität und Passivität des Metalls auch Voraussetzungen für eine pharmakologische Aktivität und Passivität sein müßten, hat sich nicht bestätigen lassen und um daher allfällige Irrtümer, die sich aus einer solchen Nomenklatur ergeben könnten, auszuschalten, ist es zweckmäßiger, in der Biologie überhaupt, im besonderen aber in der Pharmakotherapie, auch weiterhin nur von wirksamen und unwirksamen Eisenverbindungen zu sprechen.

## IV. Resorption und Ausscheidung der Eisenverbindungen.

Die Tatsache, daß wir es pharmakologisch mit wirksamen und nichtwirksamen Eisenverbindungen zu tun haben, ließ frühzeitig an die Möglichkeit denken, daß der Nichteintritt einer Wirkung durch mangelhafte oder vollständig fehlende Resorption bedingt sei. Über die Frage der Resorption des Eisens liegt heute bereits eine ungeheure Literatur vor und es gibt wohl nur wenig Kapitel in der Biologie, wo die Befunde, Anschauungen und geführten Beweise

einander so entgegengesetzt lauten wie hier. Die verschiedenen, auch klinisch beobachteten Wirkungen der Eisenverbindungen und wiederum ihr Fehlen bei Anwendung anderer Verbindungen hatten, wie schon erwähnt, frühzeitig die Aufmerksamkeit auf einen etwaigen Zusammenhang von Wirkungsgröße und Resorptionsgröße gelenkt. Bilanzversuche über das Verhältnis des aufgenommenen Eisens zu dem mit Harn und Kot ausgeschiedenen hatten aber ergeben, daß die geringe Eisenmenge des normalen Harns auch nach reichlicher Eisenverfütterung nicht zunimmt, bisweilen sogar abnimmt und daß das ganze verfütterte Eisen mit dem Kote ausgeschieden wird. Da aber doch eine Eisenwirkung vielfach konstatiert worden ist, so waren verschiedene Hilfshypothesen über die Wirkungsweise des Eisens gebildet worden (Wirkungen im Darm u. a.), die so lange erhalten blieben, bis der entscheidende Nachweis erbracht werden konnte, daß auch subcutan injiziertes Eisen fast vollkommen mit dem Kote ausgeschieden wird (*Gottlieb, Jacoby, Wild*), daß also Eisen überhaupt — ähnlich wie andere Schwermetalle sowie Calcium — durch den Darm zur Ausscheidung gelangen. Damit war grundlegend gezeigt, daß auch resorbiertes Eisen wieder in den Darm ausgeschieden wird, und dies besagt, daß Bilanzversuche über das Verhältnis des eingenommenen zum ausgeschiedenen Eisen nie einen Rückschluß auf die Resorption von Eisen gestatten können, da niemals aus der Bilanz ein Schluß gezogen werden kann, wieviel von dem oral zugeführten Eisen wirklich resorbiert und dann wieder ausgeschieden wurde, und wieviel mit dem Kote direkt zur Ausscheidung gelangt, ohne daß es vorher den Darm überhaupt verlassen hat. Dies muß auch neuerlichen, nach dieser Richtung hin ausgeführten Versuchen *Lintzels* entgegengehalten werden (13. Internationaler Physiologenkongreß Boston 1929). *Lintzel* hat Versuche über die Resorption des Eisens durchgeführt und seine Schlüsse aus der Bilanz zwischen dem mit der Nahrung zugeführten und dem mit dem Stuhl ausgeschiedenen Eisen gezogen, wobei er fand, daß ein Teil des Nahrungseisens retiniert wird. Hinsichtlich der hierbei angewandten Methode gilt alles das, was oben des näheren ausgeführt wurde. Die seiner Meinung nach einfache Formel für die Resorption löslicher Eisenverbindungen, zu der *Lintzel* auf Grund seiner Untersuchungen kam, lautet folgendermaßen: Ionisiertes Eisen wird resorbiert, komplexe Eisenverbindungen, insbesondere bei Überschuß der komplexbildenden Säure, dagegen nicht. Dieses Resultat habe sich in Versuchen an Tieren bestätigen lassen insofern, als sogar die Verfütterung komplexbildender Säuren Anämie erzeuge.

Die bloße Tatsache, daß komplexe Eisenverbindungen unter allen oral verabreichten Eisenverbindungen die pharmakologisch wirksamsten sind, stellt, ebenso wie der qualitative Nachweis des aus den oral verabreichten komplexen Eisenverbindungen stammenden Eisens in den Organen, die Resorption gerade dieser Verbindungen außer allem Zweifel und beweist, daß die von *Lintzel* angewendete Methode ihn zu falschen Schlußfolgerungen führen mußte. Wir werden in den folgenden Besprechungen des weiteren sehen, daß komplexe Eisenverbindungen nicht nur resorbiert werden, sondern — wie aus den noch später zu erwähnenden Untersuchungen von *Minot, Reimann* u. a. hervorgeht — gerade

bei Anämien schon in kleinen Dosen deutliche Heilwirkungen zeigen, was wohl genügend die Resorption beweisen dürfte. Daß *Lintzel* nach Verfütterung von Komplexsalzen mehr Eisen im ausgeschiedenen Stuhl gefunden hat als nach Zufuhr anderer Eisenverbindungen, dürfte auf ganz andere Ursachen zurückzuführen sein als auf eine Nichtresorption gerade dieser komplexen Eisenverbindungen. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser Komplexverbindungen lassen es erklärlich erscheinen, daß diese Verbindungen nicht nur nicht unresorbiert im Magen-Darm-Kanal bleiben, sondern sogar schneller als alle anderen resorbiert werden und — was uns das wichtigste erscheint — schneller im Organismus kreisen und, wie auch die Untersuchungen von *Henriques* und *Roland* sowie die von *Klimesch* ergeben haben, auch wesentlich schneller ausgeschieden werden. Darauf ist nun zurückzuführen, daß auch die Wiederausscheidung in den Darm bei diesen Verbindungen schneller vor sich geht als bei anderen Eisenverbindungen und aus diesem Grunde mußte *Lintzel* bei seinen Untersuchungen innerhalb seiner Versuchsperiode auch das in den Darm in größerer Menge wieder ausgeschiedene Eisen mitbestimmen.

Es ist aber auch erklärlich, warum *Lintzel* schon nach Verabreichung der komplexfähigen Säuren allein, wie z. B. der Citronensäure, noch mehr Eisen im Darm fand als ohne Verabreichung dieser Säure. Citronensäure ist aller Wahrscheinlichkeit nach im stande, eben auch andere Eisenverbindungen des Organismus in Komplexe überzuführen, die dann gleichfalls wie die fertig zugeführten Komplexe zur schnelleren Ausscheidung gelangen. Daraus geht hervor, daß eine Verabreichung von Citronensäure nicht, wie *Lintzel* meint, die Resorption der Eisenverbindungen hemmt, sondern im Gegenteil deren Resorption fördert, allerdings auch deren Wiederausscheidung, was dann natürlich auch zu einem erhöhten Eisengehalt der Faeces führen muß, woraus aber keineswegs, wie es *Lintzel* tat, auf eine Hemmung der Resorption geschlossen werden darf. Daß auf diese Weise durch Citronensäure oder andere komplexfähige Säuren dem Organismus Eisen entzogen werden und dadurch auch eine Anämie verursacht werden kann, wird dadurch erklärlich.

Aus dem gleichen Grunde darf wohl auch die Vermutung *Lintzels* außer Diskussion bleiben, daß die in der Milch vorhandene Citronensäure die Resorption des dem Säugling zugeführten Eisens hemme und dadurch zur Anämie führen könne. Indessen seien alle diese Fragen hinsichtlich ihrer allgemeinen Bedeutung hier nicht weiter diskutiert, sondern lediglich nur vom Gesichtspunkte der Eisenresorption aus, und in dieser Beziehung muß ihnen auf Grund unserer Befunde widersprochen werden, da unsere Versuche nach der p o s i t i v e n Seite hin einen objektiveren Beweis erbringen, als es der von *Lintzel* erbrachte negative Beweis ist.

Bezüglich der von *Lintzel* angewendeten Methode, die Resorption aus dem Bilanzversuch zu errechnen, sei im besonderen darauf hingewiesen, daß auch die Relation zwischen Zufuhr einer genau analysierten Nahrung mit bestimmtem Eisengehalt für derartige Untersuchungen nicht verwendet werden kann. Unabhängig davon, daß eine genaue tägliche Abgrenzung von Nahrungszufuhr und Ausscheidung beim Menschen nicht durchführbar ist, geht die Unbrauchbarkeit einer solchen Methodik schon daraus hervor, daß auch der vollkommen hungernde Mensch dauernd Eisen im Kot ausscheidet. In dieser Beziehung sei

an die Untersuchungen von *Kurt Lehmann, Friedrich Müller, Emanuel Munk, H. Senator* und *N. Zuntz* erinnert, die diese an den beiden Hungerkünstlern Cetti und Breithaupt (Virchows A. 1893, CXXXI, Suppl.-Heft, S. 1) vorgenommen haben und die zu dem Ergebnis führten, daß selbst der Hungerkot nach mehreren Tagen vollständigen Hungerns noch im Mittel ca. 10 *mg* Fe pro die enthielt, was wohl am besten beweist, daß die bei Kotanalysen gefundenen Eisenmengen niemals einen Rückschluß auf die Größe der Resorption des oral zugeführten Eisens gestatten. Hatten einzelne aus solchen Versuchen jede Resorption in Abrede gestellt, so kamen andere Untersucher wieder zu dem Schluß, daß nur gewisse Eisenverbindungen resorbiert werden, andere dagegen nicht.

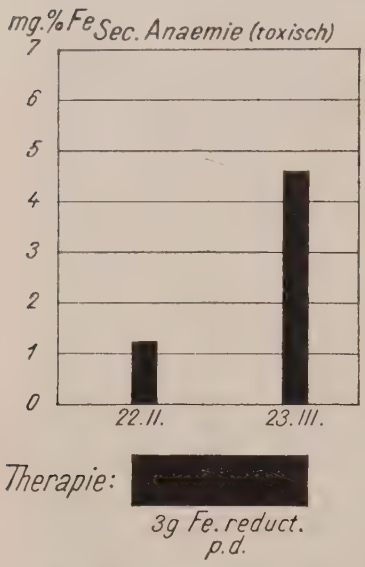
Die grundlegenden Arbeiten von *Meyer* und *Williams* (A. f. exp. Path. u. Pharm. 1881, 13, 70) hatten ergeben, daß parenteral (subcutan und intravenös) applizierte Eisenverbindungen schon in wenigen Milligrammen schwere Vergiftungserscheinungen zeigen, Wirkungen, die nach oraler Verabreichung gleicher Mengen nie auftreten. Daraus mußte geschlossen werden, daß selbst diese wenigen Milligramme, die zur Vergiftung bzw. Wirkung führen, vom Darm aus nicht resorbiert werden können. Diese Gegeneinwände wurden wieder dadurch zu entkräften gesucht, daß auf die analogen Verhältnisse bei Curare oder Kaliumsalzen verwiesen wurde, die auch nur parenteral, nicht aber oral giftig sind, da langsame Resorption und schnelle Ausscheidung die nötige Konzentration im Organismus nicht erreichen lassen. Es ist nicht möglich, auf alle Fragen, die zur Entscheidung der Frage über die Resorption und Ausscheidung des Eisens behandelt wurden, hier näher einzugehen; es soll vielmehr nur abschließend auf jene Teile unserer Untersuchungen hingewiesen werden, welche, wie behauptet werden darf, in dieser Frage eine Klärung herbeizuschaffen im stande sind*.

Der sicherste Beweis erfolgter Resorption ist durch den Toxizitätsversuch zu erbringen und es darf behauptet werden, daß Eisenverbindungen, die auch nach oraler Verabreichung toxisch wirken, unbedingt resorbiert gewesen sein müssen. Derartige Untersuchungen haben nun ergeben, daß sämtliche Eisenverbindungen, die nach parenteraler Applikation pharmakologische Wirkungen zeigten, diese auch nach oraler Verabreichung nachweisen ließen. Für diese Gruppe von Eisenverbindungen: die Ferroverbindungen sowie die komplexen anorganischen Eisenverbindungen, kann somit ein Zweifel an ihrer Resorption nicht mehr bestehen. Umsomehr konzentriert sich die Frage auf jene Eisenverbindungen, welche auch nach oraler Verabreichung großer Dosen pharmakologisch unwirksam sind, wie die einfachen anorganischen Ferrisalze und die organischen Eisenverbindungen. Daraufhin gerichtete Untersuchungen, die von uns an Kaninchen und Ratten und von *Fritsch* beim Menschen vorgenommen wurden, haben jedoch gezeigt, daß auch diese Verbindungen von Magen und Darm aus resorbiert werden und daß ihre Unwirksamkeit somit nicht auf eine mangelhafte Resorption zurückgeführt werden kann. Die Größe der Resorption nach oraler

* Ausführlich soll über die Frage der Resorption und Ausscheidung von Eisenverbindungen in *Asher-Spiros* Ergebnissen der Physiologie zusammenfassend berichtet werden.

Verabreichung ist sowohl aus den der Mitteilung von *Fritsch* entnommenen Fig. 79 und 80 sowie aus den später folgenden Fig. 83—86 ersichtlich.

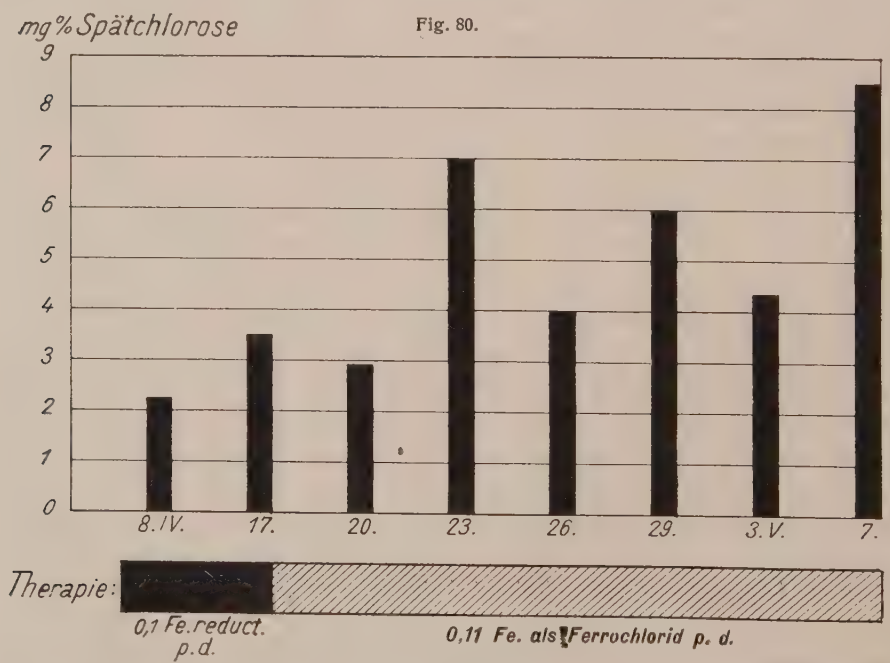
Fig. 79.




Da somit der Beweis erbracht werden konnte, daß prinzipiell alle Eisenverbindungen resorbiert werden können, eine pharmakologische Wirkung aber in gleicher Weise bei oraler oder parenteraler Zufuhr nur von einzelnen Verbindungen erreicht werden kann, während andere Verbindungen, die oral unwirksam sind, auch nach parenteraler Injektion unwirksam bleiben, so ergibt sich, daß die verschiedene pharmakologische Wirksamkeit der einzelnen Eisenverbindungen nicht etwa durch eine mangelhafte Resorption bedingt sei.

Betont muß jedoch ausdrücklich werden, daß selbst bei jenen Eisenverbindungen, die pharmakologisch wirksam sind, die Resorption vom Magen-Darm aus nur eine verhältnismäßig geringe ist, daß somit die eigentliche Wirkung des resorbierten Eisens nur von geringen Dosen ausgelöst wird. Innerhalb der einzelnen Eisenverbindungen bestehen zweifellos Unterschiede hinsichtlich der Resorptionsgröße sowie der Schnelligkeit der Resorption. Am

Fig. 80.




schnellsten erfolgt die Resorption des Ferrochlorids. Schon experimentelle Untersuchungen von *Heubner* und *Mutsumura* (Zt. f. kl. Med. 1924, 100, 675) hatten ergeben, daß aus einer abgebundenen Darmschlinge kolloides Eisenhydroxyd, Eisenzucker, Ferratin und Ferrosulfat auch nicht in Spuren resorbiert wurden, während

die Resorption anderer Stoffe bei gleicher Versuchsanordnung glatt erfolgte. Die Beobachtung, daß bei Versuchen mit Eisensulfat die Darmschlinge mit Flüssigkeit gefüllt war, ließ *Heubner* vermuten, daß die resorptionshindernde Wirkung des Sulfations der Eisenresorption hinderlich im Wege stehe. Tatsächlich trat bei gleichzeitiger Injektion von Ferrosulfat mit der äquivalenten Menge von Bariumchlorid ins Darmlumen kein Flüssigkeitszustrom ein, wohl aber eine meßbare, wenn auch sehr geringe Abnahme des Eisengehaltes. Daraus wurde geschlossen, daß das Ferroion eine Resorptionsform des Eisens darstellt, eine Annahme, die auch durch unsere Untersuchungen ihre volle Bestätigung gefunden hat. Die Annahme, daß Ferrosulfat nicht resorbiert wird, kann jedoch nur insoweit zu Recht bestehen, als vermutet werden kann, daß das Eisen in dieser Verbindung nicht zur Resorption gelangt. Daß aber auch nach Applikation von Ferrosulfat eine ausreichende Resorption des Eisens erfolgen kann, geht aus unseren Versuchen hervor, die ergeben haben, daß auch nach oraler Ferrosulfatverabreichung eine tödliche resorptive Eisenvergiftung eintritt. Es darf somit wohl mit Recht geschlossen werden, daß das Ferrosulfat im Organismus, vermutlich unter dem Einfluß der Chloride, in eine resorbierbare Form überführt wird. Der Unterschied zwischen der Resorption von Ferrochlorid und Ferrosulfat dürfte unserer Meinung nach auch daran liegen, daß Ferrochlorid alkohollöslich ist, nicht dagegen Ferrosulfat, was hinsichtlich der Beziehungen zur Lipoidlöslichkeit eine besondere Bedingung auch für die Resorptionsmöglichkeit darstellt. Die Ansicht, daß anorganisches Eisen nur in Form von Ferroverbindungen resorbiert werden kann, wird auch von *Grumme* (M. med. Woch. 1924, 71, 985) vertreten. Dieser Ansicht stehen aber die erwähnten Versuche gegenüber, die ergeben haben, daß ebenso wie das Eisen der Ferroverbindungen auch das anderer Eisenverbindungen (Ferriverbindungen und komplexer Verbindungen) resorbiert wird, daß aber die Resorption, die zwar eine conditio sine qua non für das Zustandekommen einer Eisenwirkung darstellt, nicht die einzige Ursache der Eisenwirkung ist, so daß auch resorbierte, ja sogar intravenös injizierte Eisenverbindungen wirkungslos bleiben können.

In gleicher Weise wie die Resorption hat auch die Ausscheidung des Eisens verschiedene Beurteilung erfahren und auch in dieser Beziehung sind weder die Untersuchungsergebnisse noch ihre Deutung einheitlich. Daß die Größe der Ausscheidung des Eisens in den Harn bedeutungslos ist, unterliegt keinem Zweifel. Ob daher mit dem Harn überhaupt kein Eisen ausgeschieden wird, wie *Lintzel* (Zt. f. Biol. 1928, 87, 157 und 1929, 89, 350) behauptet, oder nur geringe Mengen, Bruchteile eines Milligramms, wie *Henriques* (Biochem. Zt. 1928, 201, 479) fand, würde sicherlich für die Physiologie und Pharmakologie des Eisens ohne besondere Bedeutung sein. Indes glauben wir jetzt schon auf Grund diesbezüglicher, in unserem Institut von *Klimesch* durchgeführter Untersuchungen sagen zu dürfen, daß wohl beide Behauptungen zu Recht bestehen dürften, jedoch nur unter bestimmten Bedingungen; denn die erwähnten Untersuchungen sprechen dafür, daß bestimmte Eisenverbindungen komplexer Art nach erfolgter Resorption in den Harn wenigstens teilweise zur Ausscheidung gelangen können, andere Verbindungen überhaupt nicht. Durch die Untersuchungen von

*Klimesch* wird der Nachweis geführt werden können, daß auch das Nahrungseisen unter bestimmten Ernährungsbedingungen in geringen Mengen in den Harn übergehen kann, während unter anderen Bedingungen überhaupt kein Eisen zur Ausscheidung gelangen muß. Diese Bedingungen hängen mit dem Schicksal zusammen, welches die Eisenverbindungen im Organismus erfahren, und dieses Schicksal, welches die Grundlagen des intermediären Eisenstoffwechsels darstellt, hat nicht nur für diese rein physiologischen Fragen der Resorption und der Ausscheidung, sondern in gleicher Weise für die pharmakologischen Fragen und für die Bewertung des Eisens als Heilmittel eine besondere Bedeutung und soll daher im folgenden zusammenfassend besprochen werden.

## V. Schicksal des Eisens im Organismus.

Ganz allgemein kann das Schicksal eines Arzneistoffs im Körper für dessen Wirkung insofern von Entscheidung sein, als aus einem an sich wirksamen Körper im Organismus ein unwirksamer entstehen oder umgekehrt aus einem an sich unwirksamen ein wirksamer gebildet werden kann. Nach der Richtung hin hatte man sich bisher um die intermediären Vorgänge im Eisenstoffwechsel verhältnismäßig wenig gekümmert und hat lediglich Resorption und Ausscheidung zur Wirkung der betreffenden Verbindungen in Beziehung gebracht. Eine chemische Veränderung des Eisenatoms, also einen intermediären Stoffwechsel im engeren Sinne, zog man nur insoweit in Diskussion, als bekanntlich das Eisen des Oxyhämoglobins als zweiwertiges, das des Methämoglobins als dreiwertiges angenommen wird, woraus gefolgert wird, daß das dem Körper zugeführte dreiwertige Eisen im Organismus zu zweiwertigem reduziert werden muß, wenn es die Eignung, als Baustein zum Hämoglobinaufbau zu dienen, besitzen soll. Auf dieser Tatsache baut *W. Heubner* eine Theorie auf, daß man dem anämischen Organismus zweiwertiges Eisen zuführen müsse, weil dieser, der Hypothese *Heubners* entsprechend, vielleicht nicht die Fähigkeit besitze, das dreiwertige Eisen in zweiwertiges umzuwandeln, und vielleicht das direkt zugeführte zweiwertige Eisen für diesen Zweck verwenden könne. Schließlich ist in diesem Zusammenhange auf die Arbeiten *Warburgs* zu verweisen, welcher die Bedeutung des Eisens für die Gewebsatmung zum Gegenstand eingehender Studien gemacht hat und dabei zu der Schlußfolgerung kam, daß auf die biologische katalytische Wirkung des Eisens dessen Bindung von entscheidendem Einfluß sei, die eben nur unter bestimmten Bedingungen die Übertragung des Sauerstoffs bei den Gewebsoxydationen ermöglicht. Nur den komplexen Verbindungen des Eisens kommt nach *Warburg* diese Wirkung zu, die er als eine der lebenswichtigsten bezeichnet.

Es ergibt sich somit, daß in der ungeheuren Literatur über die biologische, pharmakologische und therapeutische Wirkung des Eisens sich nur ein verschwindend kleiner Teil mit jenen Fragen beschäftigt, die sich auf die Bedeutung des Schicksals des Eisens im Organismus und auf die Abhängigkeit der Wirkung der Eisenverbindungen von diesem Schicksal beziehen. Die von uns gefundenen Tatsachen, daß die einzelnen Eisenverbindungen in zwei große Hauptgruppen geteilt werden müssen, in solche mit ausgesprochen pharmakologischer Wirkung

und in solche, denen jede sichtliche pharmakologische Wirkung fehlt, weiters die Tatsache, daß zwischen diesen beiden Gruppen keine Übergänge nachgewiesen werden können, mußte unsere ganze Aufmerksamkeit darauf lenken, das Schicksal der Eisenverbindungen dieser Gruppen im Organismus, insbesondere einen allfälligen Unterschied im intermediären Stoffwechsel dieser Verbindungen genauer zu verfolgen.

Daraufhin gerichtete Untersuchungen ergaben folgendes: Die einfachen anorganischen Ferroverbindungen werden im Blute rasch zu einer Ferriverbindung oxydiert, welche lange im Blute kreist. Zur gleichen Zeit ist von dem injizierten Ferroeisen in der Milz eine Ablagerung dieses Eisens weder in der Ferro- noch in der Ferriform erfolgt. Mit dem Verschwinden des Eisens aus dem Blute nimmt der Gehalt des Eisens in der Leber allmählich zu, welches hier dann in einer Form vorhanden ist, die nicht mehr wasserlöslich ist und nur mehr durch Salzsäure als Ferrochlorid daraus extrahiert werden kann.

Einfache Ferroverbindungen können ins Blut nur in Form von Ferrisaccharat, Ferrialbuminat oder ähnlicher Verbindungen injiziert werden. Wie wir oben bei Besprechung der komplexen Eisenverbindungen bereits hervorgehoben haben, handelt es sich hierbei zwar auch um eine Art von komplexen Verbindungen, die aber im Blute beim $p_H$ des Organismus nicht beständig sind und sich dann dort wie ein kolloid gelöstes Ferrihydroxyd verhalten. Injizieren wir Verbindungen dieser Art ins Blut, so sehen wir diese verhältnismäßig bald aus dem Blute verschwinden. Das Eisen solcher Ferriverbindungen wird zum Teil in der Milz, vorwiegend in unveränderter dreiwertiger Form, abgelagert, zum größten Teile aber in der Leber gespeichert, wo es zur gleichen Eisenverbindung reduziert wird, die wir schließlich auch nach Injektion von einfachen Ferroverbindungen dort vorgefunden haben.

Schon aus der Verfolgung des Schicksals dieser beiden Gruppen von Eisenverbindungen sehen wir, daß es keineswegs einheitlich ist, sondern es ergibt sich das anscheinend paradoxe Verhalten der Ferroverbindungen, die zunächst zu Ferriverbindungen oxydiert und dann wieder reduziert werden, während Ferriverbindungen gleich reduziert werden. Im Gange der Untersuchungen war nun ein besonderes Augenmerk darauf zu richten, ob die aus den Ferroverbindungen gebildete Ferriverbindung gleichartig jener ist, die wir in Form des Eisenzuckers oder ähnlicher Verbindungen direkt ins Blut injizieren können. Daraufhin gerichtete Untersuchungen ergaben, daß zwischen diesen beiden ein außerordentlich großer Unterschied besteht. Schon die Tatsache, daß sich den Ferroverbindungen ebenso wie den aus ihnen primär gebildeten Ferriverbindungen die Milz verschließt, während sie die direkt ins Blut injizierbaren Ferriverbindungen rasch aufnimmt, weist schon auf einen prinzipiellen Unterschied dieser beiden Arten von Verbindungen hin. Die Gleichartigkeit der schließlich in der Leber abgelagerten, reduzierten Eisenverbindung, die sowohl aus den injizierten Ferro- wie aus den Ferriverbindungen entsteht, läßt die Annahme gerechtfertigt erscheinen, daß schließlich alle Eisenverbindungen zu diesem Stoffwechselendprodukt des Eisenstoffwechsels abgebaut werden.

Da die Ferroverbindungen sich als pharmakologisch wirksam erwiesen haben, die injizierbaren Ferriverbindungen hingegen nicht, so war weiter daraufhin zu untersuchen, ob diese Wirkung der Ferroverbindung dem zweiwertigen Eisen als solches zukomme oder jener Ferriverbindung, welche intermediär aus den Ferroverbindungen im Blute entsteht. Diese Untersuchungen ergaben nun, daß die Zeitdauer des Bestehens der Ferroverbindungen im Blute eine sehr kurze ist und es spricht alles dafür, daß die oben geschilderte, an die Magnesiumnarkose erinnernde, lähmende Wirkung nur solange währt, als die Ferroverbindung im Blute kreist; mit der rasch vor sich gehenden Oxydation geht auch diese Wirkung des zweiwertigen Eisens verloren. Da aber nach langer Zeit dann weitere Eisenwirkungen folgen, die schließlich letal enden, so muß geschlossen werden, daß diese Wirkung von dem erwähnten intermediären Oxydationsprodukt ausgelöst wird und da schließlich die ins Blut injizierten Ferriverbindungen vom Typus des Eisenzuckers sich auch in hohen Konzentrationen als wirkungslos erwiesen haben, so muß weiter geschlossen werden, daß die Ferriverbindung, die aus den Ferroverbindungen intermediär im Blute entsteht, von ganz anderer Beschaffenheit ist als die direkt injizierbaren Ferriverbindungen. Spricht hierfür schon die verschiedenartige Aufnahmsfähigkeit der Milz, so ergaben weitere diesbezügliche Untersuchungen auch noch andere Beweise dafür. Es zeigte sich nämlich, daß diese intermediär gebildete Ferriverbindung eine komplexe Eisenverbindung ist, die aus dem dreiwertigen Eisen in statu nascendi und dem Serumeiweiß gebildet wird. Auch in dieser Verbindung ist das Eisen im Anion und es ist wahrscheinlich, daß an der Bildung dieses Eiseneiweißkomplexes die COOH- und OH-Gruppen der Aminosäuren des Eiweißmoleküls beteiligt sind, wofür die in unserem Institute durchgeführten Untersuchungen von *Flögel* verschiedene Anhaltspunkte bieten.

Führten somit diese Untersuchungen über das Schicksal der verschiedenen Eisenverbindungen im Organismus zu dem Schlusse, daß als Träger der pharmakologischen Eisenwirkung eine komplexe Eisenverbindung verantwortlich zu machen ist, so stimmt dies gut überein mit den bereits oben näher ausgeführten Angaben, daß neben den Ferroverbindungen nur die komplexen Eisenverbindungen pharmakologische Wirkungen zeigen und das ganze Eisenproblem würde somit auf die einfache Formel gebracht werden können, daß im Körper nur komplexe Eisenverbindungen pharmakologisch wirksam sind, mögen diese als fertige Komplexe injiziert werden oder intermediär erst im Organismus entstehen. Da sowohl in den injizierbaren Eisenverbindungen vom Typus des Ferricitratnatriums als auch in der nach Injektion von Ferroverbindungen entstehenden Ferrieiweißverbindung das Eisen anionisch wandert, in allen übrigen dagegen kationisch, da weiter nur die komplexen Eisenverbindungen sich als pharmakologisch wirksam erwiesen haben, so muß der Schluß gezogen werden, daß im Organismus nur anionisch wanderndes Eisen pharmakologisch wirksam ist, während kationisch wanderndes wirkungslos bleibt.

Wie das Eisen der komplexen Verbindungen seine weitere Wirkung entfaltet, darüber lassen sich derzeit nur Hypothesen aufstellen: Wie schon erwähnt,

ist eine Vorbedingung für das Zustandekommen einer Eisenwirkung dessen Eindringungsfähigkeit in die Zelle bzw. zur Zellmembran. Diese Fähigkeit haben nach ihrem physikalisch-chemischen Verhalten nur die komplexen und die metallorganischen Verbindungen. In dem zeitweise saueren Milieu der arbeitenden Zelle (Milchsäurebildung) müßten sich aus den anorganisch-komplexen Eisenverbindungen einfache Ferriverbindungen bilden, die für das lebende Eiweiß nicht indifferent sind und daher verschiedene protoplasmatische Störungen als Giftwirkung zur Folge haben müßten; anderseits könnten nur diese, in den Zellen entstehenden Ferriverbindungen, als Sauerstoffüberträger ihre katalytischen Wirkungen bei der Gewebsatmung entfalten. Den metallorganischen Verbindungen dagegen (Ferrocyankalium, Hämatin) fehlt diese Wirkung, da sie auch im saueren Milieu beständig sind und somit unverändert ins Blut zurückkehren, während die in der Zelle freiwerdenden Ferriverbindungen reduziert ins Blut zurückgelangen und dann in der Leber abgelagert werden. Diese Hypothese besagt somit, daß letzten Endes im Organismus nur Ferriverbindungen ihre katalytischen Wirkungen entfalten können, daß aber direkt in den Organismus gebrachte einfache Ferriverbindungen niemals in dieser Form bis an die Zellen herangelangen können, weil sie entweder schon während der Passage eiweißfällend wirken und dadurch in Ferrihydroxyd verwandelt werden, oder in kolloider Form reaktionslos bleiben. Dagegen haben diese Eindringungsfähigkeit die anorganischen komplexen Eisenverbindungen, die im Organismus aus den einfachen anorganischen Ferroverbindungen gebildet werden können und die, zum Unterschied von den komplexen organischen Eisenverbindungen, im Organismus wieder zu einfachen Ferriverbindungen gespalten werden.

Diese Feststellungen mußten weiter zu der Frage führen, ob die im Körper intermediär entstehenden komplexen Eiseneiweißverbindungen ebenso zu bewerten sind, wie jene pharmakologisch wirksamen komplexen Verbindungen, die wir direkt ins Blut injizieren können. Daraufhin gerichtete Untersuchungen ergaben, daß zwischen diesen beiden Arten von Komplexverbindungen weitgehende Unterschiede bestehen. In den injizierbaren komplexen Verbindungen wird der Komplex von verhältnismäßig einfach gebauten organischen Säuren, wie von der Glucon-, Apfel-, Wein- oder Citronensäure, gebildet. Komplexverbindungen dieser Art werden zu einem großen Teile und verhältnismäßig rasch nach intravenöser Injektion durch die Niere ausgeschieden, während, wie wir schon oben erwähnt haben, die intermediär entstehende komplexe Eisenverbindung, deren Komplexizität durch das große Eiweißmolekül erreicht wird, unter ganz anderen Bedingungen im Blute kreist. Diese Verbindung wird zum Unterschied von den erstgenannten komplexen Eisenverbindungen nicht im Harn ausgeschieden, sondern kreist lange im Blute, bis sie schließlich ihr Eisen nach erfolgter Reduktion in der Leber abgelagert hat.

Diese verschiedenen Eigenschaften haben aber weiter zur Folge, daß offenbar wegen der besonderen Diffusibilität der Eiweiß nicht fällenden komplexen Eisenverbindungen, deren leichtes Eindringen in die Zelle ermöglicht ist, was eben ihre erhöhte und, wie wir gesehen haben, gegenüber den Ferroverbindungen und den aus ihnen gebildeten intermediären Eiseneiweißkomplexen zehnmal größere Toxizität bedingt. Anderseits aber ist das geringere, dafür aber länger

dauernde Eindringungsvermögen in die Zelle den biologischen Bedürfnissen besser angepaßt und darum erweist sich auch, wie wir später noch sehen werden, diese aus den Ferroverbindungen gebildete Ferriverbindung als therapeutisch brauchbar gegenüber den zwar pharmakotoxisch stärker, aber therapeutisch schwächer wirkenden Komplexverbindungen vom Typus des Ferritartratnatriums oder Ferricitratnatriums. Daß die Größe des Komplexes für diese Wirkungen mitbestimmend ist, ergibt sich am besten aus dem Vergleiche zweier anderer Komplexe, die aus dem milchsauren und dem gluconsauren Eisen gebildet werden können. Das gluconsaure Eisen steht als Komplex seines Natriumsalzes den komplexen Eisenverbindungen vom Typus des Ferricitratnatriums näher. Das Ferrilactat als solches besitzt, wie wir bereits oben bei der Besprechung der Bildungsfähigkeit der komplexen Eisenverbindungen hervorgehoben haben, überhaupt keine Komplexbildungsfähigkeit und ist infolgedessen wirkungslos. Versetzt man dagegen das milchsaure Eisen mit einem großen Überschuß von Natriumlactat, dann bildet sich ein hochmolekularer Natriumlactateisenkomplex, der dem nach direkter intravenöser Injektion von $FeCl_3$ intermediär gebildeten Eiseneiweißkomplex insofern nahesteht, als auch er lange im Blute kreist. Auch ihm gegenüber verschließt sich die Milz, welche sich somit anscheinend überhaupt gegen anionisch wanderndes Eisen versperrt; allmählich erfährt aber der Ferrinatriumlactatkomplex — offenbar parallel mit der Verbrennung der Milchsäure, im Organismus — eine Umladung und dann sehen wir, daß mit dem Schwinden des Komplexcharakters das Eisen kationisch wird und hierauf zum Teil in die Milz wandert, zum größten Teil aber, wie das Eisen der anderen Eisenverbindungen, in reduzierter Form in der Leber zur Speicherung gelangt.

Die Untersuchungen über das Schicksal verschiedener Eisenverbindungen im Organismus haben somit gezeigt, daß im intermediären Stoffwechsel Oxydations- und Reduktionsvorgänge nebeneinander verlaufen, wobei jedoch für die biologischen Vorgänge die Oxydation der Ferroverbindungen zu Ferriverbindungen eine besondere Stellung einnimmt, während die Reduktionsvorgänge bei allen Eisenverbindungen von Bedeutung sind, die als Bausteine für die Hämoglobinbildung verwendet werden. Mit Rücksicht darauf, daß, wie oben schon ausgeführt wurde, die Ferroverbindungen insofern eine Sonderstellung einnehmen, als sie allein die Quelle der im Blute entstehenden komplexen Ferrieiweißverbindung darstellen, gewinnt die Frage eine große Bedeutung, ob der Organismus für seinen biologischen Eisenbedarf auf die Zufuhr solcher Ferroverbindungen angewiesen ist oder ob er auch im stande ist, Ferriverbindungen zu Ferroverbindungen zu reduzieren. Der Organismus selbst nimmt zweifellos Eisen in Spuren in metallischer Form auf, aus denen er im Magen Ferrochlorid zu bilden vermag. Weiters wird ihm mit dem Wasser Ferrobicarbonat zugeführt und auch die Pflanzen enthalten Eisen in zweiwertiger Form. Ein großer Teil des Eisens jedoch wird dem Körper in Form von Bluteisen mit der animalischen Nahrung zugeführt, welches jedoch nicht in direkt verwendbarer zweiwertiger Form vorliegt, sondern in organischer Bindung, die durch die fermentativen Prozesse im Magen und Darm unter Abspaltung der im Hämoglobin vor-

handenen Eiweißkörper zum Teil unverändert ausgeschieden, zum Teil vielleicht wieder verwendet werden kann.

Es war nun wichtig, nachzuweisen, ob der Organismus überhaupt die Fähigkeit hat, Ferriverbindungen zu solchen Ferroverbindungen zu reduzieren, die, wie das Ferrochlorid, Material für das biologisch wichtige Eisen darstellen können. Dieser Nachweis ist uns nun in der Tat gelungen. In gemeinsamen Untersuchungen mit *H. Weden* konnten wir zeigen, daß sowohl im Magen wie auch im Darm das dreiwertige Eisen der Ferriverbindungen zu zweiwertigem Eisen reduziert werden kann. Der Umfang dieser Reduktion ist jedoch ein sehr geringer. Dies geht schon daraus hervor, daß selbst nach Verabreichung außerordentlich großer Mengen von Ferriverbindungen z. B. in Form von Eisenzucker auch nicht jene kleine Menge von zweiwertigem Eisen gebildet werden kann, die nach Resorption schon als pharmakotoxisch von uns nachgewiesen worden ist. Es ergibt sich somit, daß der Körper zwar ein solches Reduktionsvermögen hat, das für den dauernden Bedarf an zweiwertigem Eisen für die biologischen Vorgänge ausreichen dürfte, daß aber die auf diese Weise gebildeten Ferroverbindungen, wenn überhaupt, so nur schwer jene Mengen erreichen können, die für die Verwendung des Eisens als Heilmittel nötig sind, ein Umstand, auf den wir später noch zurückkommen werden.

Fassen wir alles das, was wir über das Schicksal der verschiedenen Eisenverbindungen im Organismus kennengelernt haben, zusammen, so ergibt sich eine prinzipielle Sonderstellung der einfachen anorganischen Ferroverbindungen; denn diese sind im stande, nach ihrer Oxydation im Blute, offenbar in statu nascendi dieser Ferriverbindung, mit dem Eiweiß eine Verbindung einzugehen, welche den erwähnten komplexen Charakter zeigt. Ferriverbindungen haben eine solche Verbindungsfähigkeit nicht; denn entweder sind sie, wie die dissoziierten anorganischen Ferriverbindungen vom Typus des Ferrichlorids, eiweißfällend und denaturieren folglich das Eiweiß, das dadurch seinen Komplexbildungscharakter verliert, oder sie können überhaupt nur, wie der Eisenzucker, in kolloider Form im Blute kreisen und sind in dieser Form nicht weiter reaktionsfähig und erfahren somit gleich jenes Schicksal, welches die Ferroverbindungen erst dann erleiden, wenn die aus ihnen entstandene intermediäre komplexe Eisenverbindung weiter abgebaut wird. Die fertigen komplexen Eisenverbindungen vom Typus des Ferricitratnatriums können gleichfalls mit dem Eiweiß nicht reagieren und werden daher leichter ausgeschieden als die anderen Eisenverbindungen. Daraus darf wohl der Hinweis darauf abgeleitet werden, daß die Ferroverbindungen nicht nur pharmakologisch, sondern auch physiologisch eine Sonderstellung nach der Richtung hin einnehmen müssen, daß nur aus ihnen die biologisch wichtigen intermediären Eiseneiweißverbindungen entstehen können, welche mit anionisch wanderndem Eisen pharmakologisch und biologisch wirksam sind und vermöge ihres hochmolekularen Charakters den biologischen Bedingungen ganz anders angepaßt erscheinen, als jene fertigen injizierbaren komplexen Eisenverbindungen, die den biologisch entstandenen zwar in pharmakotoxischer Beziehung überlegen sind, in biologischer und pharmakotherapeutischer Beziehung dagegen nachstehen.

Überblicken wir alles das, was wir bisher über die Einteilung, über die pharmakologische Wirkung und über das Schicksal der verschiedenen Eisenverbindungen kennengelernt haben, so ergibt sich, daß die von uns durchgeführte Einteilung nicht nur vom chemischen, sondern auch vom pharmakologischen Standpunkte aus ihre volle Berechtigung erhält und auch die Verfolgung des Schicksals des Eisens der verschiedenen Verbindungen im Organismus beweist, daß Schicksal und Wirkung parallel gehen und daß Schicksal und Wirkung weitgehend vom chemischen Aufbau der betreffenden Eisenverbindung abhängig sind.

Haben wir bisher stets nur allgemein von der pharmakologischen Wirkung gesprochen, die mehr oder weniger — von wenigen Einzelheiten abgesehen — in der Toxizität ihren Ausdruck findet, so erfordert die Übertragung dieser Untersuchungsergebnisse auf die Bewertung des Eisens als Heilmittel noch den Beweis, daß diese Unterschiede, die pharmakologisch für die einzelnen Eisenverbindungen nachgewiesen werden können, auch hinsichtlich ihrer therapeutischen Bewertung zu Recht bestehen. Dieser Beweis ist nun einerseits durch die experimentelle Pathologie, anderseits durch die klinische Therapie zu erbringen.

Experimentell-pathologisch kann naturgemäß auch nur das zur Grundlage des Experiments genommen werden, was die Klinik als Indikationsgebiet für die Eisentherapie aufgestellt hat; denn da beim normalen Menschen jene Dosen, die als therapeutisch wirksame bezeichnet werden, keinerlei Veränderung hervorrufen und auch größere Dosen praktisch wirkungslos bleiben, so muß schon daraus geschlossen werden, daß zur Sichtbarmachung einer nicht rein toxischen Eisenwirkung jene pathologischen Hypofunktionen vorhanden sein müssen, die eben durch das Eisen zur Norm zurückgeführt werden sollen.

## VI. Experimentell-pathologische Prüfung der Eisenverbindungen.

### A. Experimentelle Anämien.

Zu allen Zeiten war das Hauptindikationsgebiet der Eisentherapie die Anämie, im besonderen die Chlorose. Außerdem galt das Eisen stets als eines der besten Roborantia und Tonica, eine Wirkung, die unabhängig von jeder Hypofunktion des hämatopoetischen Apparates stets klinisch behauptet und erwiesen wurde. Wir dürften kaum fehlgehen, wenn wir die Wirkung des Eisens nach dieser Richtung hin zu jenen Eisenwirkungen in Beziehung bringen, die als die katalytischen lebenswichtigen Funktionen bei der Gewebsatmung gegenwärtig insbesondere von *Warburg* weitestgehende Bearbeitung gefunden haben.

Hat somit die klinische Therapie mehrfach Gelegenheit, das pharmakologisch festgestellte Tatsachenmaterial hinsichtlich der Bewertung der verschiedenen Eisenverbindungen als Heilmittel für verschiedene Indikationen zu erproben, so hat die experimentelle Pathologie wegen der Schwierigkeit der Erzeugung dieser Krankheitsbilder derzeit nur die Möglichkeit, durch Erzeugung gewisser Störungen im Bereiche des hämatopoetischen Apparates die Eignung der verschiedenen Eisenverbindungen für die Blutbildung zu studieren.

Bevor wir nun das kurz zusammenfassen, was wir bisher über die Wirkung der verschiedenen Eisenverbindungen bei den verschiedenen experimentellen Anämien wissen, muß noch auf einen besonderen Umstand hingewiesen werden, der zur Beurteilung der Eisenwirkung nach dieser Richtung hin von Bedeutung ist:

Von dem Augenblicke an, da man das Eisen als einen Bestandteil des roten Blutfarbstoffes erkannte, wußte man, daß dem Eisen als Baustein bei der Hämoglobinbildung eine lebenswichtige Funktion zukommt. Es ist jedoch ein leider immer wiederkehrender Fehler, bei der pharmakotherapeutischen Anwendung von Stoffen, die gleichzeitig auch physiologische Bedeutung im Organismus haben, das Zustandekommen des Effektes auf gleiche Ursachen zurückzuführen und dann, wie es besonders beim Eisen geschieht, die pharmakologische Wirkung mit der physiologischen zu identifizieren. Es kann aber nicht nachdrücklich genug darauf hingewiesen werden, daß die pharmakologische Wirkung eines Stoffes auch dann nichts mit seiner physiologischen Wirkung zu tun hat, wenn der betreffende Stoff auch selbst ein unentbehrlicher physiologischer Bestandteil des Organismus ist. Physiologie und Pharmakologie bieten uns hierfür reichlich Beispiele. Es soll natürlich nicht in Abrede gestellt werden, daß der pharmakotherapeutische Effekt solcher Stoffe insofern einer Substitutionstherapie gleichkommen kann, als durch die Zufuhr solcher lebenswichtiger Stoffe tatsächlich das dem Organismus Fehlende zugeführt wird. Dies gilt zweifellos von der Thyreoidea, in gleicher Weise vom Insulin, doch schon die Anwendung des Thyreoidins als Diureticum oder des Insulins für andere, außerhalb der Diabetestherapie gelegenen Indikationen, kann ebensowenig als Substitutionstherapie angesehen werden, wie etwa die Anwendung des Pituitrins als Wehenmittel oder gar die des Adrenalins für seine vielen pharmakotherapeutischen Indikationen; denn wenn sicherlich auch der Reizzustand des Accelerans physiologisch vom Adrenalin mit beherrscht wird, so hat es doch nichts mehr mit der physiologischen Adrenalinwirkung zu tun, wenn wir bei vollkommen darniederliegendem Kreislauf mit dem Adrenalin diesen wieder vollkommen zur Norm zurückführen. In gleicher Weise müssen wir scharf die Grenzen ziehen, die zwischen der Anwendung des Eisens als Substitutionsprodukt beim Aufbau des Hämoglobins liegen und zwischen seiner Bedeutung als Arzneimittel. Diese Unterscheidung wird besonders dort augenfällig, wo wir das Eisen durch eine Reihe anderer Arzneimittel ersetzen können, die — wie z. B. arsenige Säure — in bestimmten Fällen den gleichen therapeutischen Effekt der Blutregeneration erreichen lassen, ohne daß dabei der betreffende Stoff selbst als Baustein verwendet wird. Umgekehrt wird das Eisen dort, wo es wirklich als Baustein für den Hämoglobinaufbau gebraucht wird, durch die genannten Mittel nicht ersetzt werden können. Wir sehen schon daraus, daß auch beim Eisen eine scharfe Scheidung zwischen seiner physiologischen und pharmakologischen Wirkung durchgeführt werden muß, ähnlich wie dies etwa beim Calcium der Fall ist, das ebenfalls einerseits als Baustein für den Organismus benötigt wird, anderseits aber unabhängig von seiner physiologischen Wirkung auch pharmakologische Wirkungen besitzt, die nicht vom Calcium schlechtweg, sondern nur von bestimmten Calciumverbindungen erzielt werden.

Das Studium der physiologischen Bedeutung solcher Stoffe, ihres Schicksals sowie ihrer Resorption und Ausscheidung und namentlich ihres intermediären Stoffwechsels ist natürlich mit Rücksicht auf die außerordentlich geringen Mengen, in denen diese Stoffe im Organismus kreisen, außerordentlich erschwert, da nur bei Anwendung feinster Methoden und mit der zunehmenden Entwicklung der Mikromethodik in dieser Beziehung Fortschritte erzielt werden konnten. Anderseits ermöglicht es aber gerade die Pharmakologie bei Anwendung größerer Dosen der betreffenden Stoffe, innerhalb der verschiedenen Wirkungsbreiten auch diese physiologischen Funktionen genauer zu erforschen, gestattet dabei aber doch immer wieder, die Scheidung zwischen physiologischer Funktion und pharmakologischer Wirkung durchzuführen. Wie beim Kalk so können wir auch beim Eisen ganz allgemein behaupten, daß dort, wo das Eisen als Baustein benötigt wird, der Organismus es sich aus Eisenverbindungen jeder Art nutzbar machen kann. Pharmakologische Eisenwirkungen, die sich bei bestimmten Indikationen auch dort als therapeutische auswirken, wo der Organismus genügende Mengen von Fe besitzt, dieses aber nicht assimilieren kann, können dagegen nur bei Anwendung bestimmter Eisenverbindungen erzielt werden. Den Beweis hierfür erbringt uns, in Bestätigung der rein pharmakologischen Untersuchungen, die experimentelle Pathologie und die klinische Therapie.

Um die klinisch festgestellte Heilwirkung des Eisens bei Blutkrankheiten, insbesondere bei Chlorose, experimentell-pathologischem Studium zugänglich zu machen, war es vorerst notwendig, im Tierversuch durch Erzeugung der betreffenden Krankheit die Grundlagen für solche experimentell-pathologische Studien zu schaffen. Es bedarf hier wohl keiner weiteren Ausführung, daß eine im Tierversuch erzeugte Anämie nicht allgemein als ein Paradigma für die so verschiedenartigen klinischen Anämien, ganz besonders aber nicht als Paradigma für Chlorose gelten kann und es muß daher gleich einleitend bei Besprechung der tierexperimentellen Untersuchungen über die Wirkung des Eisens bei experimentellen Anämien auf diesen Umstand hingewiesen werden, der seine Auswirkung insbesondere nach der Richtung hin finden muß, daß die im Tierversuch gewonnenen Erfahrungen keineswegs eine restlose Übertragung auf die Pathologie des Menschen gestatten, wenigstens solange nicht, als nicht durch anschließende Untersuchungen am Krankenbett die Kette der Folgerungen aus dem Experiment geschlossen werden kann. Es seien daher vorerst kurz alle jene experimentellen Anämien zusammengefaßt, die zum experimentell-therapeutischen Studium der Eisenwirkung herangezogen wurden. Eine teilweise Übersicht über die diesbezüglichen Untersuchungen gibt *H. H. Meyer* in Meyer-Gottliebs „Experimenteller Pharmakologie": *Kunkel* entzog zwei gleichen Hündchen wiederholt Blut und machte sie dadurch anämisch und eisenarm. Zugleich fütterte er beide Tiere nur mit Milch, d. h. einer sehr eisenarmen Nahrung, setzte aber bei einem der Hunde täglich etwa 6 *mg* Eisen als Liquor ferri albumin. hinzu. Nach sechswöchiger Behandlung zeigte sich das eine der Tiere sehr anämisch und sein Blut enthielt nur 0·019% $Fe_2O_3$, die ganze Leber 0·004 *g* $Fe_2O_3$; das andere, mit Eisen gefütterte, war normal kräftig, sein Blut enthielt 0·035%, die Leber 0·032% $Fe_2O_3$.

| Einfache Eisenv | | |
|---|---|---|
| **Ferro-Verbindungen** | | |
| **Namen** | **Formel** | **Bemerk** |
| *Ferrum reductum* | *Fe* | *Wird vor* |
| *Ferrum pulveratum* | *Fe* | *gelöst zu* |
| *Ferrum chloratum* | $FeCl_2$ | *Gehe* |
| *Ferrum jodatum* | $FeJ_2$ | *Orgar* |
| *Ferrum sulfuricum (oxydulatum)* | $FeSO_4$ | *über* |
| *Ferrum nitricum (oxydulatum)* | $Fe(NO_3)_2$ | |
| *Ferrum aceticum (oxydulatum)* | $Fe(CH_3COO)_2$ | |
| *Ferrum lacticum (oxydulatum)* | $Fe(CH_3 \cdot CH \cdot OH \cdot COO)_2$ | |
| *Ferrum carbonicum* | $FeCO_3$ | *Wird vor* *gelöst zu* |
| *Ferrum gluconicum oxydulatum* | $Fe[COO \cdot (CH \cdot OH)_4 \cdot CH_2 \cdot OH]_2$ | *Werden* |
| *Ferrum malatum oxydulatum* | $Fe[COO \cdot CH \cdot OH \cdot CH_2 COO]$ | *oxydier* |
| *Ferrum tartaricum oxydulatum* | $Fe[COO(CH \cdot OH)_2 \cdot COO]$ | |
| *Ferrum citricum oxydulatum* | $Fe[(COO)_2(CH_2)_2 COH \cdot COOH]$ | |

# Einteilung der Eisenverbi

Die in Kursivschrift sind pharmakodynamisch wi

## Eisenbindung anorganisch

### ndungen (Fe = Kation)

#### Ferri-Verbindungen

| Namen | Formel | Bemerkung |
|---|---|---|
| Ferrum oxydatum | $Fe_2O_3$ | Wird von H Cl gelöst zu $FeCl_3$ |
| Ferrum hydrooxydatum dialysat. | $Fe(OH)_3$ | |
| Ferrum sesquichloratum | $FeCl_3$ | Fällen im Organismus unter Denaturierung Eiweiß |
| Ferrum sulfuricum (oxydatum) | $Fe_2(SO_4)_3$ | |
| Ferrum nitricum (oxydatum) | $Fe(NO_3)_3$ | |
| Ferrum aceticum (oxydatum) | $Fe(CH_3COO)_3$ | |
| Ferrum lacticum (oxydatum) | $Fe(CH_3CH \cdot OH \cdot COO)_3$ | Bildet mit sechs Molekülen Natr. lacticum → N |
| *Ferrum gluconicum oxydatum* | *$Fe[COO(CH \cdot OH)_4 CH_2 \cdot OH]_3$* | *Gehen beim Neutralisieren mit Na OH über in* |
| *Ferrum malatum oxydatum* | *$Fe_2[COO \cdot CH \cdot OH \cdot CH_2 \cdot COO]_3$* | |
| *Ferrum tartaricum oxydatum* | *$Fe_2[COO(CH \cdot OH)_2 COO]_3$* | |
| *Ferrum citricum oxydatum* | *$Fe[(COO)_2(CH_2)_2 COH \cdot COO]$* | |

*Natr*

Ferr
Ferr
Ferr
Ferr

*Natr*
*Natr*
*Natr*
*Natr*

| | | | Eisenbindung organisch | |
|---|---|---|---|---|
| gen (Fe im Anion) | | | | |
| tro beständig | | Im Organismus beständig, bzw. hier bildungsfähig | | |
| | Bemerkung | Art der Verbindung | Eisencyan-wasserstoffsäuren | Hämatin und Derivate |
| | | *Ferri-Eiweißverbindung, die im Plasma gelöst bleibt* | Ferrocyanwasser-stoffsaure Salze<br>Ferricyanwasser-stoffsaure Salze | Hämoglobin, Hämatin |
| $OO)_3$ $COO)_3$ $Fe$] | | *Natrium-Ferri-lactat*<br>*Im Organismus als Komplex beständig, solange die Milch-säure nicht verbrannt ist*<br>*Natrium-Ferri-pyrophosphat* | | |
| holen und Alkali- | Verhalten sich im Serum und im Organismus bei dessen pH wie Ferrihydroxyd | | | |
| $H)_2$ $CH_2$ $OH\}_3$ $Fe_2$]<br>$COO)_3$ $Fe_2$]<br>$Fe$]<br>$COO\}_3$ $Fe_2$] | *Sind als solche im Organismus be-ständig und können hier auch direkt aus den entsprechenden einfachen Ferro- oder Ferri-Verbin-dungen gebildet werden* | *Natrium-Ferri-gluconat*<br>*Natrium-Ferri-malat*<br>*Natrium-Ferri-tartrat*<br>*Natrium-Ferri-citrat* | | |

Diese Resultate sind von *Cloetta* (A. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, XXXVIII) an 9 jungen Hündchen, die gleich nach Ablauf der Säuglingsperiode dem Versuch unterworfen wurden, bestätigt worden. Alle Tiere erhielten als Nahrung nur Milch, sechs von ihnen dazu täglich 35 *mg* Eisen in Form von milchsaurem Eisen oder von Ferratin. In verschiedenen Zeitabständen wurde der Hämoglobingehalt des Blutes untersucht. Die folgende Tabelle gibt die Resultate:

| Zeitabstand | Hämoglobin im Blut in Prozenten des Normalgehaltes | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Gruppe I ausschließlich Milch 3 Hündchen | | | Gruppe II Milch + Ferr. lacticum 3 Hündchen zusammen 35 *mg* Fe pro die als Ferr. lacticum | | | Gruppe III Milch + Ferratin 3 Hündchen zusammen 35 *mg* Fe pro die als Ferratin | | |
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| Nach 4 Wochen . . . . . | 78 | 81 | 51 | 95 | 97 | 94 | 96 | 94 | 94 |
| „ 7 „ . . . . | 66 | 67 | 31 | 92 | 95 | 93 | 95 | 93 | 91 |
| „ 9 „ . . . . . | 45 | 40 | 28 | 87 | 94 | 95 | 98 | 94 | 90 |
| „ 12 „ . . . . . | 35 | – | 24 | – | 99 | 94 | 99 | – | 93 |

*Kunkels* Resultate haben eine sehr gründliche Bestätigung erfahren durch Untersuchungen von *Abderhalden* (Zt. f. Biol. 1900, XXXIX). In einer großen Reihe von Parallelversuchen fütterte er eisenarme junge Tiere (Hündchen nach Beendigung der Lactationsperiode und junge Meerschweinchen) mit normaler oder mit eisenarmer Nahrung und beides wiederum mit oder ohne Zusatz von Eisen, u. zw. entweder von Eisensalzen oder von organisch gebundenem Eisen (Hämatin u. dgl.). Es ergab sich, daß sämtliche Eisenpräparate, die der sonst eisenarmen Nahrung zugesetzt waren, resorbiert und für die Hämoglobinbildung verwertet, assimiliert wurden. Beim Zusatz der Eisenpräparate zu normaler, eisenhaltiger Kost aber zeigte sich ein sehr bemerkenswerter und wesentlicher Unterschied: während die organischen Hämatin- und Hämoglobinpräparate gar keinen erkennbaren Einfluß zeigten, steigerte die Zugabe von Eisensalzen in erheblichem Grade sowohl die Hämoglobinbildung als auch die Gewichtszunahme der Tiere; beides indes nur eine gewisse Zeit lang.

Ausgedehnte experimentell-pathologische Untersuchungen über die Wirkung der verschiedenen Eisenverbindungen auf experimentelle Anämien wurden von *Whipple* und *Robscheit-Robbins* (Am. j. of Phys. 1927 u. 1928; J. of biol. Chem. 1928 u. 1929, 79; Proceedings of the soc. f. exp. biol. and Med. 1928) durchgeführt. In außerordentlich langen und exakt durchgeführten Untersuchungsserien kamen diese zu dem Ergebnis, daß bei den durch Blutung anämisierten Hunden der Ernährungsweise eine größere Bedeutung beigemessen werden muß als der Eisenzulage, da diese gegenüber der Fleischnahrung allein keinen besonderen Effekt zeigte. Ebenso kamen *Hart, Steenbock, Elvehjen* und *Waddell* (J. of biol. Chem. 1925, 65, 67) bei ihren Versuchen, bei denen sie durch eine Vollmilch-Natriumcitratdiät bei Kaninchen Anämie hervorriefen, zu dem Schluß, daß die Zulage von anorganischem Eisen diese Anämie nicht bessere, während eisenfreie Fleischextrakte diese einerseits bessern, anderseits, prophylaktisch gegeben, ganz verhindern können. Auch *Scott* und *Duncan* (Biochem. J.

1924, 18, 347) kommen auf Grund ihrer experimentellen Untersuchungen zu dem Schluß, daß Eisen auch experimentelle Anämien nicht heile, wenn die Kost in einem anderen Punkte (Vitamin A oder andere Bestandteile des Milchfettes) unzureichend ist.

Eine zweite Art, experimentelle Anämien beim Tier zu erzeugen, bestand in der Applikation von Phenylhydrazin, wobei durch Schädigung der Blutkörperchen eine weitgehende Herabsetzung von Blutkörperchenzahl und Hämoglobingehalt erreicht wurde. Bei solchen Anämien wurde durch Eisenzufuhr bald ein Effekt erreicht, bald wiederum war ein solcher nicht feststellbar, so daß sichere Schlußfolgerungen auf die Wirkung des Eisens bei solchen experimentellen Anämien nicht gezogen werden konnten.

Entgegen den von *Whipple* und *Robscheit-Robbins* aus ihren Untersuchungen gezogenen Schlußfolgerungen kam *Stieger* (A. f. exp. Path. u. Pharm. 1928, 138, 158) zu anderen Ergebnissen. *Stieger* hatte bei Hunden Anämie durch Aderlaß erzeugt und mit den verschiedensten Eisenpräparaten eine Kürzung der für die Regeneration des Blutes nötigen Zeit erreicht. Vergleichen wir damit einige Zahlen aus den Untersuchungen von *Whipple* und *Robscheit-Robbins* (Proceedings of the society for exp. Biology and Medicine 1928, 25, S. 749), so kann wohl auch aus deren späteren Versuchen eine Schlußfolgerung abgeleitet werden, die mit der von *Stieger* in keinem Widerspruch mehr steht.

Fassen wir die Ergebnisse dieser ersten Gruppe von experimenteller Anämie zusammen, so kann wohl gesagt werden, daß bei Anämien, die durch Blutverlust erzeugt wurden, Eisen jeder Art die an sich spontan vor sich gehende Regeneration beschleunigt. Es darf daraus wohl der Schluß gezogen werden, daß in solchen Fällen das Eisen als Baustoff für das Hämoglobin, welches durch den Blutentzug eine Minderung erfahren hatte, im Sinne der Substitutionstherapie verwendet wurde. Dies gestattet weiter den bereits oben erwähnten Schluß, daß der Organismus für Zwecke des Hämoglobinaufbaues Eisen jeder Art verwenden kann, daß dieses normalerweise in genügender Menge vorhanden ist und eben dort, wo es in genügender Menge vorhanden ist, eine Steigerung der Assimilationsmöglichkeit durch weitere Zufuhr nicht zu erwarten ist.

Eine ganz andere Beurteilung müssen aber jene experimentellen Anämien finden, bei denen diese Störung in der Blutbildung neben der Blutentziehung durch einseitige, qualitativ unzureichende Nahrung hervorgerufen wurde, wie dies ja in den bereits oben erwähnten Untersuchungen betont wurde.

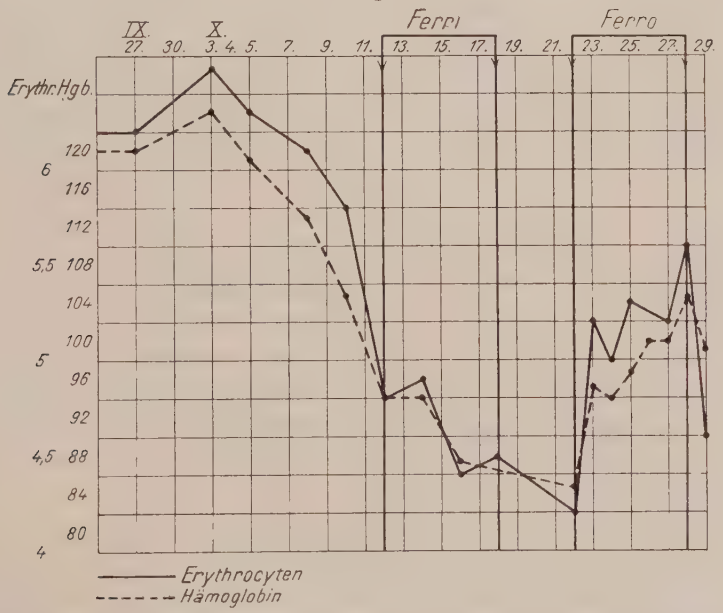
Eine dritte Gruppe experimenteller Anämien sind jene Fälle, die durch dauernden Entzug der Galle nach der Methode von *Seyderhelm* und *Tamman* erzeugt wurden. Nach den Angaben dieser beiden Autoren entwickelt sich beim Hunde nach völliger Entziehung der Galle durch Ableitung nach außen und Verhinderung einer neuerlichen Aufnahme durch das Tier selbst, namentlich bei Kombination des Gallenentzugs mit Exstirpation der Milz eine hochgradige andauernde Anämie. Diese Methode benutzte *R. H. Kahn* (Med. Kl. 1929, 25, 52), um in Untersuchungen am Hunde festzustellen, ob Eisenverbindungen auf diese Art von Anämie einen Einfluß haben und ob sich dabei die verschiedenen Eisensalze verschieden verhalten.

Es wurde an Hunden nach Milzexstirpation der Ductus choledochus doppelt unterbunden und reseziert, die Gallenblase am Scheitel eröffnet und entleert. Nach Einführung eines Gummischlauches wurde der Rand der Gallenblasenwunde und die Schlauchwand miteinander durch Kopfnaht vereinigt. Der Schlauch wurde properitoneal, also zwischen Peritoneum parietale und Muskelwand beckenwärts geleitet, schließlich in das Becken eingeführt, die Harnblase nach vorheriger Entleerung am Scheitel geöffnet und wiederum nach Einführung des Schlauches Blasenwand und Schlauchwand miteinander vernäht. Diesen ziemlich schweren Eingriff ertrugen die Tiere erstaunlich gut; trotzdem sie unter schwerer Ernährungsstörung litten, acholische Stühle hatten, abmagerten und an Gewicht verloren, ertrugen sie den Fremdkörper viele Wochen lang (bis zu 2 Monaten) und entleerten ihre Galle auf dem neuen Wege in die Harnblase, wodurch sie völlig mit dem Harn nach außen gelangte.

In Bestätigung der Angaben von *Seyderhelm* und *Tammann* war bei diesen Untersuchungen zu beobachten, daß sich langsam eine bis zu hohem Grade fortschreitende Anämie entwickelte, bei welcher die Blutkörperchenzahl von 6 bis 7 Millionen auf nahezu 4 Millionen sank und der Hämoglobingehalt bei annähernd gleichbleibendem Färbeindex abnahm.

Die Ergebnisse der Untersuchungen *Kahns* über die Wirkung verschiedener Eisenverbindungen bei dieser Art von experimenteller Anämie geht aus der hier in Fig. 81 wiedergegebenen Kurve hervor.

Fig. 81.

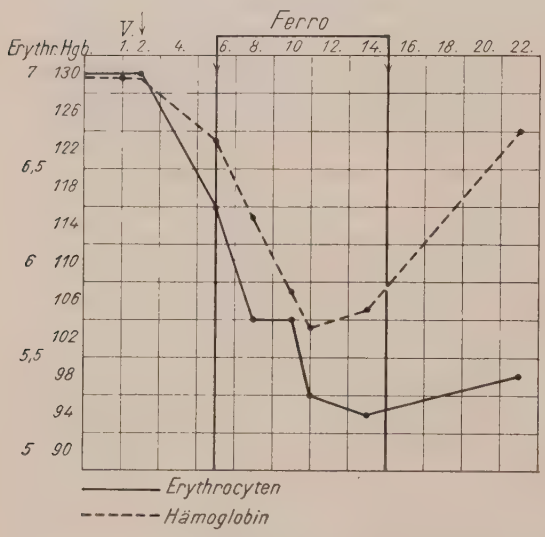



Die Untersuchungen zeigten, daß bei dieser Gallenanämie das Absinken der Erythrocytenzahl durch Gaben dreiwertigen Eisens (1 *g* Eisenzucker pro die) ebensowenig behindert wurde wie das Sinken des Hämoglobingehaltes. Dagegen zeigte sich eine sehr rasche Reparation auch hochgradiger Gallenanämie durch das zweiwertige Eisen, das in Form von Ferrochlorid (0·2 *g* pro die) oral verabreicht wurde. Blutkörperchenzahl und Hämoglobingehalt stiegen bei etwa gleichbleibendem Färbeindex und verharrten auf ihrem Höchststand so lange, als die Eisenmedikation andauerte. Nach Aufhören der Eisenzufuhr schritt die Anämie in diesen Experimenten weiter fort.

Schließlich wurden Studien über den Einfluß des Eisens auf die Blutbildung noch an einer vierten Gruppe von experimentellen Anämien durchgeführt, u. zw. gleichfalls von *R. H. Kahn* (a. a. O., S. 590), u. zw. an einer Anämie, die nach Knochenmarkzerstörung eintritt.

Nach dem von chirurgischer Seite schon vor längerer Zeit geübten Verfahren der Schädigung des Knochenmarkes in einzelnen Röhrenknochen in Fällen von Anaemia perniciosa beim Menschen wurde von *R. H. Kahn* bei Hunden eine größere Anzahl der langen Röhrenknochen (mindestens sechs) derart behandelt, daß das Knochenmark in der Schafthöhle vollkommen zerstört wurde. Die Knochen wurden einzeln mit der Knochenfräse eröffnet und mit den gerieften Köpfen langer dünner Stahldrähte vollkommen ausgerieben. Die Blutung hierbei war in der Regel unbedeutend, die Weichteilwunden über den Knochenöffnungen wurden durch wenige Nähte geschlossen. Diese Eingriffe vertrugen die Tiere eigentlich ganz symptomlos, mit Ausnahme der gleich zu schildernden besonderen Veränderungen im Blutbilde.

Fig. 82.




Es entwickelte sich nämlich mit großer Schnelligkeit im Laufe der allernächsten Tage eine hochgradige Anämie, ebenfalls mit hochgradiger Abnahme der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes, bei nicht ganz gleichmäßigem Färbeindex. Nachdem dieser Zustand einige Tage, bis zu einer Woche, angedauert hatte, stellten sich ebenfalls mit verhältnismäßiger Schnelligkeit die ursprünglichen Verhältnisse im Blute wieder her. Ähnliche Effekte wurden bei der Markentnahme aus je einem Röhrenknochen beim Hunde von *Dornkaat* und in allerjüngster Zeit von dem italienischen Chirurgen *Pacetto* ebenfalls festgestellt. Die Wiederherstellung des ursprünglichen Blutbildes scheint wohl weniger auf eine Regeneration des durch die Operation vollkommen zerstörten Knochenmarkes, als vielmehr auf eine Funktionssteigerung des noch vorhandenen normalen Knochenmarks zurückzuführen zu sein.

Bei dieser Art von Anämie wirkt, wie aus der in Fig. 82 wiedergegebenen Kurve hervorgeht, das Eisen in keiner Weise; weder die vor der Knochenmarkzerstörung begonnene Eisendarreichung, welche die ganze Zeit während des Bestehens der Anämie weitergeführt wurde, noch das in einzelnen Stadien der Anämie verabreichte Eisen war auf den allgemeinen Verlauf derselben irgendwie von Einfluß.

Wir werden im folgenden noch des genaueren darüber zu sprechen haben, wieweit eine Beeinflussung des Knochenmarks durch das Eisen zur Reparation der Anämien angenommen werden kann. Daß die Zerstörung des Knochenmarks zur Anämie führt, entspricht den geläufigen Anschauungen über die Funktion des Knochenmarks. Die Annahme, daß das Eisen durch Einwirkung auf das Knochenmark zur Förderung der Blutbildung führt, entspricht ebenfalls

den Anschauungen, wenn diese anderseits auch nicht unwidersprochen geblieben sind. Die von *Franz Müller* (Virchows A. 1901, 164) erfolgte Feststellung, daß an anämisch gemachten Tieren bei Zufuhr von Eisensalzen das Knochenmark erheblich mehr kernhaltige rote Blutkörperchen enthält als das der ohne Eisenzufuhr ernährten Kontrolltiere, würde für einen Angriffspunkt des Eisens am Knochenmark sprechen. Auch die Tatsache, daß unter der Eisenwirkung die Zahl der vitalgefärbten Erythrocyten, der sog. Reticulocyten, wieder ansteigt und dann, nach Wiederherstellung normaler Blutverhältnisse plötzlich auf die Norm zurückfällt, würde für die Bedeutung des Knochenmarks beim Zustandekommen der Eisenwirkung sprechen. Anderseits sprechen die von *Roessingh, Engel* und *Morawitz* durchgeführten Untersuchungen dafür, daß bei Entfernung eines großen Teiles des Knochenmarks eine ausgesprochene Anämie bei den Versuchstieren sich ausbildet und daß erst nach einer gewissen Zeit der übriggebliebene Teil des Knochenmarks auch die Funktion des fehlenden übernimmt, so daß es spontan in verhältnismäßig kurzer Zeit zu einer vollständigen Wiederherstellung normaler Blutverhältnisse kommt. Daß nun die Eisenmedikation die Ausbildung dieser Anämie nicht zu verhindern im stande ist, könnte wohl in dem Sinne gedeutet werden, daß der Angriffspunkt für diese blutbildende Wirkung des Eisens fehlt. Zu der Zeit, wo sich der Einfluß auf den Rest des vorhandenen Knochenmarks geltend machen könnte, hat dieses bereits spontan die Funktion des gesamten Knochenmarks übernommen, und ebenso, wie am normalen Tiere durch das Eisen eine Steigerung der normalen Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes nicht erfolgen kann, ebensowenig vermag das Eisen hier in dem Augenblicke, wo die Verhältnisse wieder normale geworden sind, eine Funktionszunahme zu erreichen.

Fassen wir nun alles zusammen, was hinsichtlich der experimentellen Anämien im Tierversuch und deren Beeinflussung durch Eisen vorliegt, so zeigen die hier mitgeteilten Untersuchungen, daß bei einer bloßen Blutungsanämie, bei der es offenbar zu einem wirklichen Mangel an Eisen als Baustein für das Hämoglobin kommt, Eisen jeder Art, ohne Rücksicht auf die Bindungsart des Eisens, einerlei ob organisch oder anorganisch gebunden und ohne Rücksicht auf die Oxydationsstufe dem Bedürfnis des Organismus gerecht werden kann. Es muß jedoch ausdrücklich betont werden, daß n u r bei dieser Art von experimentellen Anämien Eisen jeder Art die Reparation der Blutbildung beschleunigt und daß ein allfälliger Unterschied zwischen den verschiedenen Eisenverbindungen hier auf die Schnelligkeit der Resorption zurückzuführen sein wird. Je besser löslich und je besser resorbierbar eine Eisenverbindung ist, desto schneller wird sie vom Organismus aufgenommen werden und um so schneller wird auch dieser Effekt sich äußern können.

Ganz anders jedoch ist schon die Eisenwirkung bei jenen Anämieformen zu beurteilen, wo die Ursache der Störung in der Blutbildung durch den Wegfall der Galle hervorgerufen ist. Hier sehen wir, daß nicht mehr vom Eisen schlechtweg gesprochen werden kann, sondern daß hier, wo es nicht nur auf das Eisen als Baustein, sondern offenbar schon auf die pharmakologischen Wirkungen des Eisens auf die Stätte der Blutbildung ankommt, der gleiche Unterschied zutage

tritt, wie er bei den pharmakologischen Wirkungen festgestellt werden konnte, und der darin zum Ausdruck kommt, daß Ferriverbindungen in den verabreichten, immerhin recht bedeutenden, Dosen keine Wirkung erkennen lassen, während schon kleine Dosen von Ferroverbindungen in mehrfach wiederholten Versuchen immer den gleichen Effekt der Förderung der Blutbildung, trotz Fortbestehen der Ursache der Anämie, zeigen.

Wiederum anders ist die experimentelle Knochenmarksanämie zu beurteilen, bei der, wie schon ausgeführt wurde, aller Wahrscheinlichkeit nach der Angriffspunkt für das Eisen fehlt und bei der zu dem Zeitpunkt, wo die Wirkung des Eisens vielleicht zum Ausdruck kommen könnte, schon spontan normale Verhältnisse in der Blutbildung vorliegen, die durch Eisen nicht mehr zu beeinflussen sind.

Fügen wir schließlich noch jene Formen von experimenteller Anämie hinzu, die durch einseitige oder qualitativ unzureichende Ernährung mit oder ohne gleichzeitigem Aderlaß hervorgerufen wurden und bei denen ein sichtlicher Effekt des Eisens nicht nachgewiesen werden konnte, so geht aus allem hervor, daß schon im Experimente nicht schlechtweg von Anämien gesprochen werden kann, sondern daß man je nach der Ursache der betreffenden Anämie bald mit Eisen jeder Art, bald nur mit den pharmakologisch wirksamen Eisenverbindungen Heilerfolge auslösen kann, während wieder unter anderen Bedingungen eine Wirkung des Eisens überhaupt nicht nachgewiesen werden kann.

Es ist daher nicht überraschend, daß auch das klinische Urteil über das Eisen als Heilmittel ebenso wie das pharmakologische ein so verschiedenartiges ist. Man vergleiche zu diesem Zwecke nur die Darstellung der Eisenfrage in den klassischen Standardwerken der Pharmakologie, wie in den Lehrbüchern von *Binz, Schmiedeberg, Tappeiner, Poulsson* und *Meyer-Gottlieb,* aber nicht etwa in weit auseinanderliegenden Auflagen, sondern in jenen, die die gleichen experimentellen Ergebnisse einer bestimmten Forschungsperiode verarbeiten. So seien nur zitiert: „Wir gehen bei der Anerkennung des Eisens als eines wertvollen Arzneimittels von zwei Tatsachen aus: einer physiologischen und einer therapeutischen“ (*Binz* [1891]); „Eisen hat die Bedeutung eines Nährstoffs, ist aber kein eigentliches Arzneimittel ... Es muß dem Organismus in der nötigen Menge zugeführt werden, aber von einer besonderen anderweitigen heilsamen Wirkung desselben wissen wir nichts.“ (*Schmiedeberg,* 1. Aufl. 1883, 5. Aufl. 1906. Gleichlautend in der von *E. St. Faust* bearbeiteten 8. Aufl. 1921!) „Bei der Eisenwirkung in der Chlorose handelt es sich um zweierlei Momente: erstlich um die Verwendung von eisenreichen organischen Reservestoffen in der Leber, Milz und anderen Organen und zweitens um eine specifisch anregende Wirkung der Eisensalze auf die hämoglobinbildenden Zellen ...“ (*H. H. Meyer* in Meyer-Gottlieb, 1. Aufl. 1910 und alle folgenden bis 1925).

Was für die Beurteilung der Eisentherapie im allgemeinen gilt, gilt in gleicher Weise für die verschiedenen Erklärungsversuche der Wirkung des Eisens, speziell bei Anämien. So behauptet *Litten* gegenüber *F. Müller,* trotz zahlreichen Untersuchungen niemals nach Eisendarreichung ein vermehrtes Auf-

treten von kernhaltigen roten Blutkörperchen beobachtet zu haben und leugnet demzufolge den Angriffspunkt des Eisens im Knochenmark. Die Annahme einer Wirkung des Eisens als Reizmittel auf das Knochenmark geht auf *Trousseau* (Clinique médic. 1868, 3, 515) zurück und wurde teils in gleicher, teils in geänderter Fassung von *Harnak* (Lehrbuch d. Pharmakologie 1883, S. 459), *v. Noorden* (Berl. kl. Woch. 1895), *Abderhalden* (Zt. f. Biologie 1900, 39), *Franz Müller* (Virchows A. 1901, 164; D. med. Woch. 1922, 48, 836), *Tartakowsky* (Pflügers A. 1904, 101, 102), *Heinz* (D. med. Woch. 1920, 25; M. med. Woch. 1920, 46), *Nissen* (Zt. f. d. ges. exp. Med. 28, 1—4) und in neuerer Zeit besonders von *Naegeli* (Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, IV. Aufl., Berlin 1923), dann von *Baumgarten* (Verh. d. D. Ges. f. inn. Med. 36. Tg.), *Roessingh* (Kl. Woch. 1924, 3 673), *Dora Bendel* (Diss. Zürich 1920) und *L. Asher* Zt. f. Biol. 1920, 71, 107) vertreten.

Die genauen und systematisch durchgeführten Untersuchungen *Naegelis* stützen sich auf exakt erhobene Blutbefunde. Die während der Eisendarreichung im Blute erscheinenden Frühformen, wie Normoblasten, polychromatophile, basophilpunktierte und besonders vitalgefärbte Erythrocyten, werden als Zeichen der Überfunktion des Knochenmarks angesehen, während *Engel* hierin nur eine Änderung im Ausschwemmungs- bzw. im Retentionsmechanismus sieht. *Roessingh* glaubt aus seinen Blutuntersuchungen auf die knochenmarkreizende Wirkung des Eisens schließen zu können. Seine Untersuchungen basieren auf folgenden Erfahrungen: Normale Blutkörperchen von Säugetieren brauchen für ihre eigene Atmung keinen Sauerstoff; sie haben keine Sauerstoffzehrung (*Morawitz,* D. A. f. kl. Med. 1910, 100; *Itami,* A. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, 62; *Warburg,* Zt. f. phys. Chem. 1909, 59; 1910, 69, 70). Nach Aderlaß und nach Anämien zeigen auch die Säugetiererythrocyten ebenso wie normale (kernhaltige) Vogelerythrocyten Sauerstoffzehrung (*Morawitz,* A. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, 60; *Douglas,* J. of phys. 1909/10, 39; *Harrop,* A. of internal Medic. 1919, 23; *Roessingh,* D. A. f. kl. Med. 1922, 138; *Denecke,* Zt. f. d. ges. exp. Med. 1923, 36).

*Roessingh* glaubt in dieser Methode eine Funktionsbestimmung des Knochenmarks zu sehen und benutzt sie auch zur Prüfung der Eisenwirkung. Aus seinen Versuchen (Bestimmung der Sauerstoffzehrung der roten Blutkörperchen bei Patienten vor und nach der Eisenbehandlung), die in einer seiner Arbeiten zusammengestellt sind, glaubt *Roessingh* die Reizwirkung des Eisens auf das Knochenmark bestätigt zu sehen. *Belák* und *Sághi* (A. f. exp. Path. u. Pharm. 1923, 99, 365) nehmen an, daß der formative Reiz des Eisens an der Milz angreife und daß diese ihn — vielleicht durch ein Hormon — an das Knochenmark weiterleite, wodurch der Austritt fertiger und halbfertiger Blutzellen erleichtert werde.

Gegen die Reiztherapie des Eisens sprechen sich *Warfvinge* (Fol. Haematolog. V, 774, zit. nach *Engel* l. c.) und ganz besonders *Morawitz* (M. med. Woch. 1910, 27./28. Kongr. f. inn. Med.) aus. Dieser sieht in der Eisenwirkung eine direkte kausale Beeinflussung der Krankheitsursache (innersekretorische Störung; *v. Noorden, Naegeli, Morawitz*). *Morawitz* untersucht auch gemeinsam mit *Kühl* (Kl. Woch. 1925, 4, 7) den Blutumsatz bei normalen Individuen unter ver-

schiedenen Bedingungen. Die Untersuchungen führten auch hier zu einer Ablehnung der Theorie von der Reizwirkung des Eisens auf das Knochenmark.

Bei einem solchen Stande der Eisenfrage ist es dann nicht verwunderlich, wenn *Abderhalden* selbst, der durch seine eigenen Forschungen viel zum Lösungsversuche der Eisenfrage beigetragen hat, heute das ganze Eisenproblem mit folgenden Worten kritisch beleuchtet: Wir müssen uns die Frage vorlegen, ob das gestellte Problem nach der Bedeutung von per os verabreichten Eisensalzen für die Hämoglobinbildung überhaupt ohneweiters von der „Eisenfrage" aus zu lösen ist. Ohne Zweifel spielt das Eisen im tierischen Organismus eine mannigfaltige Rolle, die Eisenfrage ist aber bei weitem mit der Beteiligung des Eisens am Aufbau des Hämoglobins nicht erschöpft. Jede einzelne Körperzelle enthält Eisen. Es fragt sich ferner, ob in der Milch nur das Eisen in zu geringer Menge vorhanden ist und nicht vielmehr auch andere Baumaterialien zur Hämoglobinbildung fehlen. Aus Eisen allein kann natürlich keine Zelle Blutfarbstoff bereiten, dazu sind Pyrrolkerne notwendig, dazu Tryptophan ... Der Erforschung der Pathologie des Blutes und speziell der Hämoglobinbildung ist nie ein schlechterer Dienst erwiesen worden als durch die einseitige Betrachtung der ganz sicher außerordentlich mannigfaltigen Probleme von der sog. Eisenfrage aus.

Die zahlreichen Widersprüche, die sowohl aus den Experimenten und den klinischen Arbeiten über die Frage des Angriffspunktes des Eisens bei den verschiedenen Blutkrankheiten resultieren, glauben wir nunmehr doch auf Grund des oben Gesagten dahin aufklären zu können, daß die Wirkung des Eisens auf die Blutregeneration bei experimentellen Anämien mit Sicherheit nachgewiesen werden kann und daß eine ganze Reihe von Anhaltspunkten auch dafür vorhanden sind, daß der Angriffspunkt des Eisens hinsichtlich dieser Wirkungen in den hämatopoetischen Organen, vor allem im Knochenmark, gelegen ist. Dadurch werden die negativen Beobachtungen der verschiedenen Forscher hinsichtlich ihrer Richtigkeit keineswegs in Zweifel gezogen und lediglich die Schlußfolgerungen, die aus den negativen Resultaten gezogen wurden, bedürfen einer Korrektur. Positive und negative Befunde werden aber in das richtige System gebracht, wenn wir bei allen diesen Untersuchungen über die Wirkung des Eisens auf die Anämien grundsätzlich daran festhalten, daß

1. Eisen nicht bei allen Anämien wirkt, sondern nur bei Anämien bestimmter Ätiologie, und

2. daß bei Untersuchungen des Eisens über seine Wirkung bei den Anämien nicht vom Eisen schlechtweg gesprochen werden kann, sondern daß jeweils Bindungsart und die Oxydationsstufe hierbei von entscheidender Bedeutung sind.

Bei Berücksichtigung dieser Voraussetzungen lassen sich die Bedingungen der Eisenwirkung mit solcher Sicherheit umgrenzen, daß sie, bei Einhaltung dieser Bedingungen, eine stets reproduzierbare Arzneimittelwirkung darstellt.

### B. Experimentelle Grundlagen für die „roborierende" und „tonisierende" Wirkung des Eisens.

Eine zweite Indikation, die von der Klinik aus seit alters her für die Anwendung des Eisens gegeben wurde, liegt in der Wirkung des Eisens als Roborans

und Tonicum. Die Klassifikation von Arzneimitteln für diese Gruppe ist eine alte und stammt aus der vorexperimentellen Zeit. Nach *Liebreich* sind Tonica solche Mittel, welche erschlaffte Organe und Gewebe dadurch kräftigen, daß sie ihren Bestandteilen eine größere Spannung und Kraft verleihen. Klinisch werden als Tonica und Roborantia Mittel bezeichnet, die den geschwächten Organismus oder einzelne Organe, die in ihrer Funktion geschwächt sind, in ihrer gesamten Ernährung heben, indem sie dabei den Stoffwechsel günstig beeinflussen oder die darniederliegende Tätigkeit der Organe, des Nervensystems u. a. von neuem anregen oder zur Norm zurückführen.

Wenn wir uns fragen, was aus den pharmakologischen und experimentell-pathologischen Untersuchungsergebnissen für die Erklärung der Wirkung des Eisens als Roborans und Tonicum herangezogen werden kann, so müssen wir vor allem an die Untersuchungen von *O. Warburg* anknüpfen, welcher die Bedeutung des Eisens als Katalysator in den Gewebszellen auf Grund zahlreicher daraufhin gerichteter Experimente besonders hervorhob. Daß es bei der Beurteilung der gesamten Stoffwechsellage des Organismus beim Grundumsatz, also beim Aufbau und Abbau der Körpersubstanz nicht bloß auf die Zufuhr der geeigneten Nahrungsstoffe ankomme, sondern daß deren Verwendung als Energiequelle einerseits und als Körperbaustein anderseits von den katalytischen Vorgängen in den Geweben abhänge und diese letzten Endes wiederum von dem in allen Zellen als eines der lebenswichtigsten Bestandteile vorkommenden Eisen, stellt eben diese lebenswichtige Bedeutung des Eisens in das rechte Licht.

War es von Anfang an unwahrscheinlich, daß durch eine nicht näher determinierte Eisentherapie katalytisch wirksames Eisen in den Organismus bzw. in die Gewebszellen in wirksamer Form gebracht werden könnte, so gewann dieser Zweifel noch mehr an Boden, als sich aus unseren Untersuchungen ergab, daß der Weg des Eisens im Organismus weitgehend von dessen Schicksal und dieses wiederum weitgehend von den chemischen Eigenschaften der zugeführten Eisenverbindungen abhänge.

Wir haben schon hervorgehoben, daß es von prinzipieller Wichtigkeit ist, ob Eisen als Baustein für die Hämoglobinbildung oder als Reizmittel für das hämatopoetische System verwendet werden soll und daß diese letztgenannte Eignung zum Unterschiede von der erstgenannten nur bestimmten Eisenverbindungen zukomme. Dieser Unterschied in der Wirkung verschiedener Eisenverbindungen zeigt sich noch mehr hinsichtlich der Bedeutung des Eisens als Katalysator für die Gewebsatmung. Diese Eigenschaft des Eisens wurde besonders durch die Arbeiten von *O. Warburg* (Biochem. Zt. 1924, 152, 479; Ber. d. D. chem. Ges. 1925, 58, 1004), *Thunberg* (Skand. A. f. Phys. 1910, 24, 90; Zbl. f. Phys. 1910, 23, 625), *Neuschloss* (Kl. Woch. 1924, 2), dann durch *Ph. Ellinger* und *M. Lanzberger* (Hoppe Seylers Zt. f. phys. Chem. 1922, 123, 246; 1924, 136, 19; Ber. d. D. chem. Ges. 1925, 58, 1547) erschlossen. Diese Untersuchungen hatten unter anderem ergeben, daß die Atmung einer Suspension von Seeigeleiern nach Zusatz von Ferro- und Ferrisalzen in starker Verdünnung um 60—120% zunimmt. Ebenso ließ sich zeigen, daß die Oxydation gewisser chemischer Verbindungen, wie Lecithin, Weinsäure u. a. unter dem Einfluß sehr geringer Mengen von Eisen beschleunigt wird. Die Versuche

führten zu dem Schlusse, daß die Sauerstoffatmung eine Eisenkatalyse ist und daß der im Atmungsprozeß verzehrte Sauerstoff primär von gelöstem oder adsorbiertem Ferroion aufgenommen wird.

*Ellinger* und *Lanzberger,* die das Wesen dieser Oxydationskatalyse untersuchten, kamen zu der Schlußfolgerung, daß sie eine Sauerstoffaktivierung durch vermehrte Elektronenabgabe seitens des Eisens darstelle. *Robinsohn* (Biochem. J. 1924, 18, 255), der die Peroxydasewirkung des Oxyhämoglobins studierte, fand, daß ihre aktive Gruppe zweifellos das komplexgebundene Eisen ist; denn seine eisenhaltigen Derivate Kohlenoxyd und Cyanhämoglobin sowie Hämin wirken in gleicher Weise, u. zw. entsprechend ihrem Eisengehalt. Das eisenfreie Porphyrin dagegen ist wirkungslos. Ebenso wirkungslos sind auch Eisensalze, so daß eine bestimmte lockere Bindung des Eisens an einem größeren Komplex Voraussetzung für die enzymatische Wirkung ist.

So wichtig auch das Hämoglobin und damit das Eisen für die gesamte Lebenstätigkeit des Organismus ist, so darf doch anderseits die zweite physiologische Bedeutung des Eisens als eines ubiquitären Zellbestandteiles nicht unterschätzt werden, dem die Bedeutung eines lebenswichtigen Bestandteiles des Organismus zukommt.

Gerade die Untersuchungen dieses Nichthämoglobineisens bilden die Grundlage der ausgedehnten Untersuchungen *O. Warburgs,* die ihn zu seinen Arbeiten über das Atmungsferment führten und die die große Bedeutung dieser geringen ubiquitären Eisenmengen im Organismus erschlossen. *Warburg* wies im besonderen darauf hin, daß die Fähigkeit des Organismus in bestimmten pathologischen Fällen verlorengehen kann, das Eisen an den richtigen Ort und dort in die richtige Bindung zu bringen, damit es seine katalytische Aufgabe erfüllen kann. Vom Grade des Verlustes dieser Fähigkeit wird auch der Grad der Funktionsstörung abhängen. Diese wird sich in Grenzen bewegen, die einerseits durch geringfügige Störungen im Gasstoffwechsel, anderseits durch völliges Erlöschen jeder Lebenstätigkeit ihren Ausdruck finden. Als eine solche kann z. B. die Blausäurevergiftung angesehen werden, die *Warburg* auf eine Bindung des Zelleisens und dadurch bewirkte Störung der Oxydationskatalyse zurückführt. Auch Beziehungen dieser physiologischen Eisenwirkung zur Carcinomgenese wurden durch Untersuchungen *Warburgs* erschlossen.

Schließlich sei auf die S. 582—583 mitgeteilte Hypothese verwiesen, die auf unseren Befunden basiert, daß die verschiedenen Eisenverbindungen im Organismus verschiedene Oxydationsstufen durchlaufen und daß nur durch komplexe Verbindungen das Eisen im Organismus an die lebende Zelle herangebracht werden kann, wo diese Verbindungen wieder zu einfachen katalytisch wirksamen Ferrisalzen gespalten werden können. Die Entstehung solcher Komplexverbindungen im Organismus kann nur aus Ferroverbindungen erfolgen. Diese Hypothese bildet nun die Grundlage für weitere Untersuchungen über die Wirkung des Eisens als „Roborans und Tonicum".

In diesem Zusammenhange sind auch Untersuchungen zu erwähnen, welche für die roborierenden und tonisierenden Wirkungen des Eisens Erklärungen beizubringen versuchen. *Nishiura* (A. f. exp. Path. u. Pharm. 1924, 102, 320) untersuchte die Beeinflussung des Gasstoffwechsels durch Eisen. Diese Unter-

suchungen an Ratten führten zu dem Resultat, daß weinsaures Eisenoxydnatrium bei intravenöser Injektion in kleinen Gaben von 0·1—1 *mg* den $O_2$-Verbrauch herabsetzt, während größere Mengen (10—20 *mg*) zu einer Steigerung der Oxydationen führen. Bei täglicher subcutaner Injektion von 0·1 *mg* ergibt sich ein Absinken des Umsatzes, bei der Dosis von 1 *mg* ein außerordentlich starker Anstieg. Von praktischem Interesse wären wohl hauptsächlich die letztgenannten subcutanen Gaben von 1 *mg* täglich, bei denen es trotz hoher Stoffwechselsteigerung zu Gewichtsansatz kommt, in denen also die Umsatzsteigerung durch enorm gesteigerte Assimilation überkompensiert wird. Diese Untersuchungen würden dafür sprechen, daß bestimmte Eisenverbindungen derartige Stoffwechselveränderungen im Körper hervorrufen, die zur Erklärung einer roborierenden bzw. tonisierenden Eisenwirkung herangezogen werden können.

Diesen experimentellen Versuchen stehen aber anderseits klinische Untersuchungen von *Nonnenbruch* gegenüber, die hinsichtlich der Beeinflussung des Grundumsatzes durch Eisenverbindungen zu einem negativen Resultat kamen.

Zur Erklärung einer tonisierenden und roborierenden Wirkung des Eisens wären weiter Untersuchungen heranzuziehen, die *A. Bickel* und seine Schüler ausgeführt hatten. Diese Untersuchungen, die einerseits mit Mineralwässern, anderseits mit dem Eisenpräparat Siderac durchgeführt wurden, wurden sowohl im Tierversuch als auch bei Untersuchungen am Menschen derart gedeutet, daß diese Eisenverbindungen ein Ansteigen des Harnquotienten C : N bewirken, der entweder durch Verminderung der Stickstoffelimination im Harn bedingt sei oder durch Einschränkung des Eiweißumsatzes, Stickstoffretention, Einschränkung der Oxydation im intermediären Eisenstoffwechsel oder durch Verbesserung der N- und C-Resorption im Darm und Einschränkung der Eiweißoxydation. Diese Untersuchungen würden somit dafür sprechen, daß die roborierende und tonisierende Wirkung des Eisens in ähnlicher Weise erfolge, wie das zu allen Zeiten als gleichwertiges Tonicum und Roborans geschätzte Chinin, welches ebenfalls durch die Einschränkung des Eiweißabbaues eine Förderung des Ansatzes bewirkt. Obwohl die Annahme einer solchen Wirkung auch beim Eisen viel Wahrscheinlichkeit für sich hat, kann doch dieser Beweis durch die Untersuchungen *Bickels* und seiner Schüler noch nicht als erbracht angesehen werden; denn in äußerst exakter Weise haben *Fresenius* und *Haarpuder* (Kl. Woch. 1929, 8, 69) an stoffwechselgesunden erwachsenen Männern die Wirkung des Siderac auf die N- und C-Ausscheidung untersucht und dabei gefunden, daß Siderac keine Veränderung des Harnquotienten bewirke, die außerhalb der normalen Schwankungsbreite des Stoffwechselversuchs liegt.

*Kochmann* und *Seel* (Biochem. Zt. 1928, 198, 362 und D. med. Woch. 1928, S. 1321) haben gleichfalls die Wirkung von Eisenwässern (*Liebensteiner*) und Eisenverbindungen auf den „Stoffwechsel" geprüft und gefunden, daß dieses Wasser sowie Ferrosulfat, als Zulage zum Futter gegeben, das Wachstum junger Ratten beschleunige. Die mit dem Eisenwasser gefütterten Tiere zeigten bei gleichem Körpergewicht erhöhten Sauerstoffverbrauch.

Wir sehen somit, daß, von diesen wenigen Anhaltspunkten abgesehen, gerade für die Erklärung der roborierenden und tonisierenden Wirkung des Eisens mehr klinische als experimentell-pharmakologische und experimentell-pathologische

Beweise vorliegen, was wohl vor allem darauf zurückzuführen ist, daß es noch an der geeigneten Methode fehlt, um die experimentelle Analyse der klinischen Beobachtung durchführen zu können. Es wird jedoch gerade auch bei diesen Untersuchungen das besondere Augenmerk darauf zu richten sein, auch hier nicht vom Eisen schlechtweg zu sprechen, sondern die verschiedenen Gruppen des Eisens bei ihrer Anwendung zu berücksichtigen.

Sowohl hinsichtlich der Indikationen für die Anwendung des Eisens bei Anämien als auch für die Verwendung dieses Metalles als Roborans und Tonicum gehen die Untersuchungen von den Erfahrungen am Krankenbette aus, wurden dann von der experimentellen Pharmakologie und Pathologie übernommen und kehren schließlich, wie wir einleitend ausgeführt haben, wiederum zur Klinik zurück.

Wie wir eben gesehen haben, sind wir gerade bei den Indikationen des Eisens für die Tonisierung und Roborierung noch nicht so weit, da die klinischen Erfahrungen im Experiment noch keine restlose Aufklärung gefunden haben. Nur insoweit können vielleicht auch schon die pharmakologischen Untersuchungen die klinischen Arbeiten nach dieser Richtung hin beeinflussen, als eben die Pharmakologie die verschiedene Wertigkeit verschiedener Eisenverbindungen beweisen konnte, bei deren Berücksichtigung wahrscheinlich auch der Erfolg der Anwendung der Eisenverbindung als Roborans und Tonicum ein besserer sein wird als in jenen Fällen, wo die Unterschiede der Eisenverbindungen keine Berücksichtigung finden.

Daß dies der Fall ist, beweist jenes Indikationsgebiet des Eisens, welches seine ausreichende pharmakologische und experimentell-pathologische Analyse gefunden hat, deren Ergebnisse dann von der Klinik aufgenommen wurden und hier schärfere Heilresultate erzielen ließen, als es vorher der Fall war. Dies geht aus Untersuchungen hervor, die schließlich als Grundlage für die Bewertung des Eisens als Heilmittel auch vom klinischen Standpunkte aus hier noch besprochen seien. Insbesondere handelt es sich dabei um Untersuchungen, die nicht bloß die Zahl der Erythrocyten und die Hämoglobinmenge berücksichtigen, sondern auch die der vitalgefärbten roten Blutkörperchen, der Reticulocyten.

## VII. Klinische Untersuchungen zur Bewertung des Eisens als Heilmittel.

In erster Linie sei in dieser Beziehung auf die Untersuchungen von *Naegeli* verwiesen, die in dessen Buch über die Blutkrankheiten, 4. Auflage, Berlin 1923, zusammengefaßt sind und die ihn, wie schon früher erwähnt, zu der Schlußfolgerung führten, daß das Eisen auf das Knochenmark als Stätte der Blutbildung wirke. Untersuchungen gleicher Art wurden von *H. Engel* (Wr. A. f. inn. Med. 1923, 7, 55) ausgeführt. Dieser untersuchte nicht nur das Verhalten von Erythrocyten und Hämoglobin, sondern auch das perzentuelle Verhältnis der vitalgefärbten roten Blutkörperchen. In einem Falle von sekundärer Anämie (post abortum?) stieg die Zahl der roten Blutkörperchen nach 20 Injektionen von Ferricitratnatrium wohl nur von 4·7 auf 5·1 Millionen, Hämoglobin

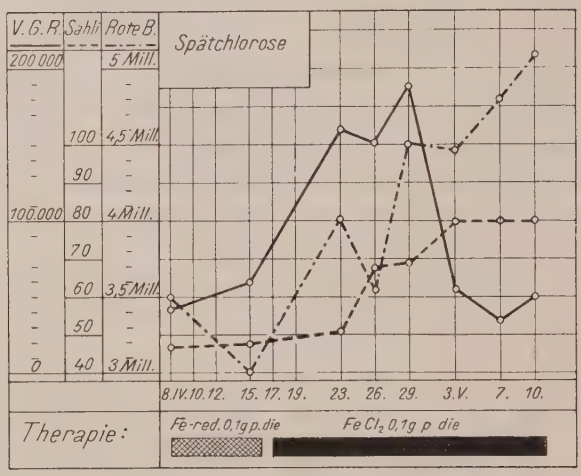
(*Sahli,* corr.) von 61 auf 70, Färbeindex von 0·58 auf 0·61; dagegen die vitalgefärbten roten Blutkörperchen von 11‰ über 52·5 auf 16·5, dann wieder auf 37·5‰. In einem zweiten Falle von posthämorrhagischer Anämie (Ulcus duodeni) erfolgte nach 16 Injektionen von Elektroferrol ein Anstieg der roten Blutkörperchen von 4 über 4·8 auf 4·5 Millionen, Hämoglobin (*Sahli,* corr.) von 40 über 44 auf 40, Färbeindex von 0·49 über 0·53 auf 0·44 und vitalgefärbte Rote von 21 über 40 und 14 auf 23‰. Im Anschluß daran erhöhte sich nach achttägigem Intervall nach 22 Injektionen von Ferricitratnatrium die Erythrocytenzahl von 4·5 auf 5·9 Millionen, Hämoglobin (*Sahli,* corr.) von 40 über 72·5 auf 70, Färbeindex von 0·44 über 0·65 auf 0·58 und vitalgefärbte Rote von 23 über 42·5 auf 7‰. Versuche an echten Chlorosen wurden bei diesen Untersuchungen mit Eiseninjektionen nicht durchgeführt. *Engel* glaubt allerdings, daß die Vermehrung der vitalgefärbten Roten und die Zunahme der Erythrocyten und Hämoglobinwerte in keinem sehr innigen Zusammenhang stehen. Das vermehrte Auftreten der jugendlichen Formen im Blute verkünde nicht den Beginn einer einsetzenden Regeneration, sondern wird als ein Geschehnis für sich, als eine bloße Ausschwemmung unreifer Elemente angesehen, die nur eine Änderung im Ausschwemmungs- bzw. im Retentionsmechanismus der Frühformen beweist, doch keinen Einblick in die tatsächlich vorhandene, sondern höchstens in die potentiell mögliche Knochenmarkstätigkeit gewährt.

Schon die oben besprochenen experimentellen Untersuchungen über die Wirkung des Eisens bei experimentellen Anämien sprechen dafür, daß das Eisen doch einen direkten Angriffspunkt am Knochenmark habe und Untersuchungen, die gleichfalls an der medizinischen Klinik *R. Schmidts* von *Reimann* und *Fritsch* ausgeführt wurden, gaben weitere Anhaltspunkte dafür, daß auch die Ausschwemmung der vitalgefärbten roten Blutkörperchen als Ausdruck der aktiven Eisenwirkung im Sinne beginnender Regeneration gedeutet werden müsse, dies umsomehr, als fast immer von dem Zeitpunkte an, wo Hämoglobin und Erythrocyten wieder normale Werte erreicht haben, die Zahl der aus dem Knochenmark ausgeschwemmten vitalgefärbten Roten wieder auf die Norm zurückgeht, was wohl nur in dem Sinne gedeutet werden kann, daß das Knochenmark zu dieser Zeit seine Hyperfunktion einstellt.

Die eben erwähnten Untersuchungen von *Reimann* und *Fritsch* sind nicht nur nach der Richtung hin von Bedeutung, daß sie einen wertvollen und exakt durchgeführten Beitrag zur Wirkung des Eisens bei Blutkrankheiten überhaupt geben, sondern ihr besonderer Wert liegt auch darin, daß sie zum erstenmal vergleichend auf die Bindungsart und Wertigkeit des Eisens Rücksicht nehmen und so auch ein Urteil über die verschiedenen Arten von Eisenverbindungen bei Blutkrankheiten gestatten. *Reimann* und seine Mitarbeiter untersuchten die genannten Eisenverbindungen stets unter Berücksichtigung einer genauen Auswahl der geeigneten Fälle. Dies schien schon aus dem Grunde besonders wichtig, weil — wie oben bereits näher ausgeführt wurde — keineswegs alle Anämien ein geeignetes Untersuchungsobjekt für die Prüfung der Wirkung des Eisens als Heilmittel darstellen. Am besten eigneten sich neben den Chlorosen, dem alten Prüfungsobjekte der Eisenwirkung, die aregenerativen achylischen Chloranämien mit ihrem konstanten Blutbefunde, die jedoch relativ selten sind. Weiter wurden chlorotische

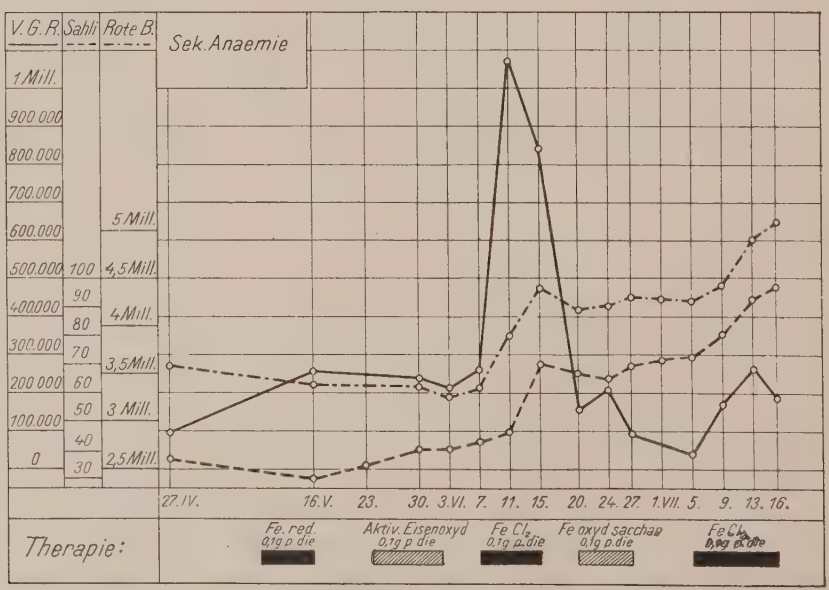
Anämien von torpid regenerierendem Typus zur Eisenprüfung herangezogen, nachdem dieser eine mindestens 14tägige Vorbeobachtung vorangegangen war. Bei den Untersuchungen wurde zunächst davon ausgegangen, mit einer möglichst kleinen Eisendosis zu arbeiten, um gewissermaßen ein Minimum der Wirkung

Fig. 83.




als Vergleichsgrundlage für die einzelnen Eisenverbindungen zu haben. Die Eisendosen wurden daher derart bemessen, daß ihr Gehalt an Eisen (Fe) vorerst stets 0·1 *g* pro die betrug, welche Menge durch einen Zeitraum von 7 bis 10 Tagen gegeben wurde, worauf eine ebensolange Pause eingeschaltet wurde,

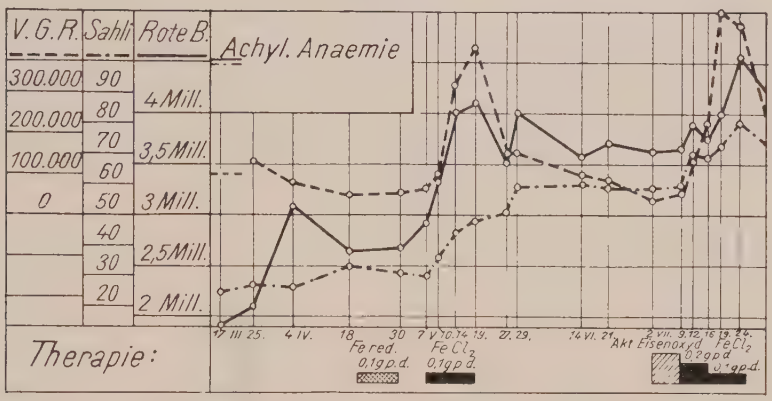
Fig. 84.




zwecks Beobachtung eventueller Nachwirkungen. Als Indikator für den Effekt der Eisenwirkung diente *Reimann* die Anzahl der vitalgefärbten Roten (VGR), weiters auch der Anstieg der Erythrocyten, des Hämoglobins, aber auch die Gewichtszunahme und die oft auffallende Besserung des subjektiven Befindens.

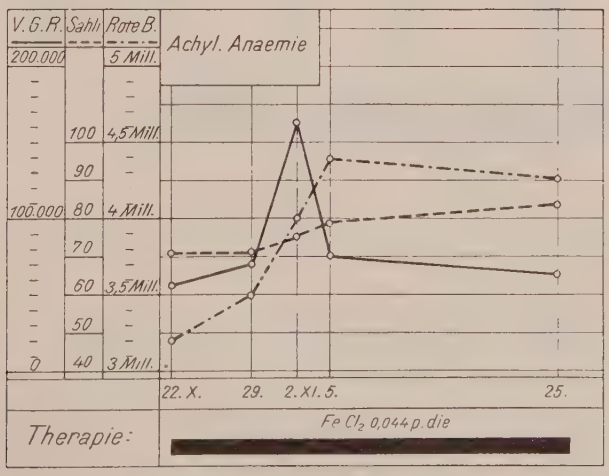
*Reimann* fand, daß die Ferriverbindungen in dieser Dosierung unwirksam sind, ebenso das sog. aktive magnetische Eisen, welches auch in höheren Dosen wirkungslos blieb. Komplexverbindungen, wie das Ferricitratnatrium, waren nur schwach wirksam; die einzigen, bei weitem wirksamsten Eisenpräparate waren Ferrochlorid und Ferrosulfat, welche 3—4 Tage nach Beginn der Therapie

Fig. 85.




ein mächtiges Emporschnellen der VGR bis über das Zehnfache der normalen Werte hervorriefen. Ferrum reductum wirkt bei den Achylien in der Dosierung von 0·1 *g* gar nicht, bei Normaciden entweder gar nicht oder nur schwach. Ein Unterschied in der Wirkung des Ferrochlorids bei den Anämien mit oder ohne

Fig. 86.



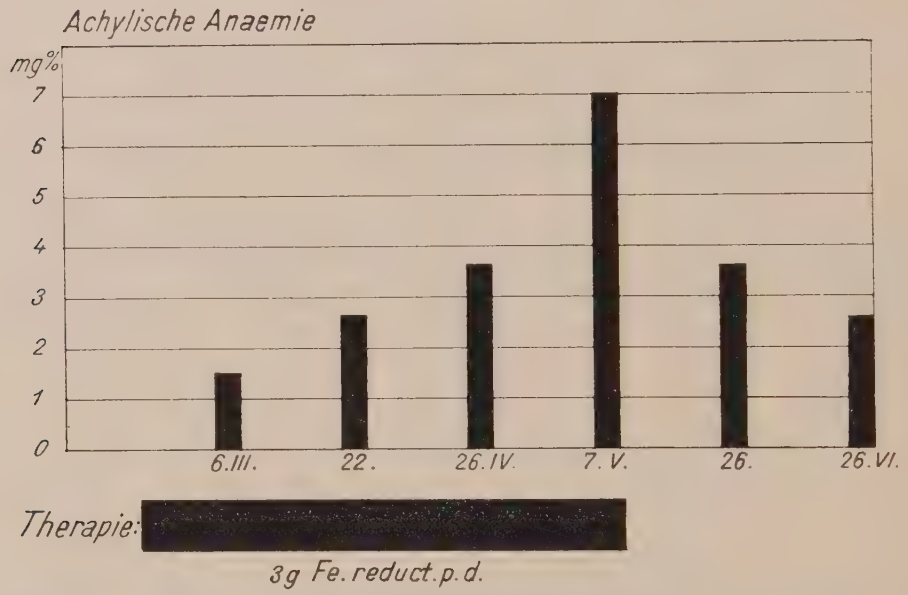

Anacidität konnte dagegen nicht beobachtet werden (s. hierzu Fig. 83 bis 87 sowie die Tabelle 2, die auf Grund der Veröffentlichungen *Reimanns*, zum Teil auf Grund mitgeteilter, noch unveröffentlichter Ergebnisse zusammengestellt wurde).

Ferrochlorid wirkt auch bereits in geringeren Mengen. *Reimann* konnte bei einer achylischen Chloranämie schon mit 22 *mg* pro die einen Anstieg der VGR,

der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes erreichen, wenn auch in geringerer Intensität und bei längerer Dauer der Verabreichung.

Bei weiteren Untersuchungen stellte sich dann heraus, daß sehr große Dosen von Ferriverbindungen, wie z. B. von Eisenzucker, ebenfalls allmählich, doch geringe Wirkungen im Sinne eines Ansteigens der VGR sowie eines solchen von Hämoglobin und Erythrocyten erkennen lassen, ohne daß jedoch diese großen Dosen im stande gewesen wären, die Wirkungen selbst kleiner Dosen von Ferrochlorid zu erreichen. Die auf der Klinik *R. Schmidt* ausgeführten Untersuchungen über die Wirkung des Eisens hatten dann aber weiter ergeben, daß bestimmte Eisenverbindungen bei Hypaciden auch sekretionsanregend auf die Magensalzsäure wirken (*Reimann* und *Sinek*), was vielleicht die Möglichkeit zu der weiteren Schlußfolgerung bietet, daß durch die Steigerung der Salzsäure-

Fig. 87.




sekretion auch über die Zeit der Eisenmedikation hinaus das Nahrungseisen durch Umwandlung in Ferrochlorid eine bessere physiologische Verwendung finden kann.

Ausgehend von den Beobachtungen *Kaznelsons,* daß bei Achylien öfter zu beobachtende Verdauungsstörungen unter dem Einflusse von Eisenzufuhr schwinden, eine Eisenwirkung, für die *Kaznelson* einen Angriffspunkt des Eisens im Darm annimmt, haben dann *Reimann* und *Lorant* diese Untersuchungen weiter ausgedehnt und dabei die Beobachtung gemacht, daß der eisenhaltige Stuhl mehr Schwefel enthält als der normale, was vielleicht so erklärt werden könnte, daß ein Teil des Schwefels, der normalerweise zu Sulfat oxydiert wird, vom Eisen gebunden und als Schwefeleisen eliminiert wird. Wir kommen auf diese Weise auf die Erklärungsversuche der Eisenwirkung zurück, die an gewisse Erklärungen *Bunges* über die Eisenwirkung erinnern, sich jedoch nach mancher Richtung hin von diesen unterscheiden. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, daß auch solchen Wirkungen im Darm gewisse therapeutische Effekte zugeschrieben werden müssen,

Tabelle 2.

| Diagnose | Geschlecht und Alter in Jahren | Aciditätsgrad des Magensaftes | Wirkung von 0·1 *g* Fe pro die, gegeben in Form von | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Ferrum reduct. | Ferriverbindungen | | | | | Komplexe | | Ferroverbindung | |
| | | | | Ferrioxyd | Siderac | Ferri-albuminat | Ferri-saccharat | Ferri-chlorid | Ferricitrat-natrium | Tinct. Ferri Athenstaedt | Ferro-chlorid | Ferro-sulfat |
| Achylische Chloranämie | W 49 | Anacid | – | – | keine | – | – | – | – | – | starke | – |
| „ „ | W 42 | „ | – | keine | – | – | – | . | – | – | starke | – |
| „ „ | W 42 | „ | keine | – | – | – | – | . | | | deutl. | – |
| „ „ | W 43 | „ | keine | – | keine | – | – | – | – | – | starke | . |
| „ „ | W 39 | „ | – | – | . | – | – | keine | | – | starke | . |
| „ „ | W 19 | „ | – | – | – | . | – | – | – | keine | starke | – |
| „ „ | W 46 | „ | – | – | – | – | – | – | – | – | – | starke |
| Sekundäre Anämie, Resectio ventricul. . . . | M 32 | „ | – | – | – | keine | – | – | – | – | starke | – |
| Posthämorrhagische Anämie, Lues, Oophoritis | W 32 | Hypacid | schwache | – | keine | – | keine | – | – | – | starke | – |
| Posthämorrhagische Anämie, Ulcus ventricul. . | M 45 | Normacid und Hyperacid | – | keine | – | – | – | . | – | – | starke | – |
| Sekundäre Anämie, Oophoritis . . . . . | W 25 | | – | . | – | – | – | sehr schw. | – | – | starke | deutl. |
| Anämie, Hämorrhoidalblutungen . . . . . | M 58 | | – | – | – | – | | – | sehr schw. | – | starke | – |
| Chloranämie . . . . . | M 22 | | – | fragliche | – | – | | – | – | – | starke | – |
| Spätchlorose . . . . . | W 31 | | sehr schw. | – | – | – | – | – | – | – | starke | – |
| Postoperative Anämie . . | W 36 | | – | – | – | – | – | – | – | – | – | starke |
| Sekundäre Anämie, Resectio . . . . . | M 36 | Anacid | – | – | 1 *g* pro die wirkungsl. | – | 1 *g* pro die fragliche | | – | – | – | – |
| Postinfektiöse Anämie . . | W 40 | Normacid | – | 2 *g* pro die wirkungsl. | – | – | – | – | . | – | – | starke |
| Posthämorrhagische Anämie . . . . . | W 42 | Hyperacid | – | – | – | – | 1 *g* pro die geringe | – | – | – | – | – |

für die aber ein Zusammenhang mit der resorptiven Eisenwirkung, wenigstens vorläufig, noch nicht erkennbar ist.

Fassen wir zunächst alle jene Ergebnisse zusammen, die sich aus den klinischen Untersuchungen auf eine nähere Determinierung der Eisentherapie ergeben, so muß im besonderen hervorgehoben werden, daß bei bestimmten Anämien, wie aus den von *Reimann* veröffentlichten Kurven hervorgeht, kleine Dosen von Ferrum reductum noch keine sichtliche Wirkung erkennen lassen, während dieselbe Menge Fe, in Form von Ferrochlorid oder Ferrosulfat gegeben, schon Maximalwirkungen zeigt, während anderseits dieselbe Eisenmenge in Form von Ferricitratnatrium nur eine schwache, in Form von Ferrisaccharat, Ferrioxyd oder Siderac noch gar keine Wirkung erkennen läßt.

Wir haben somit hier zum ersten Male einen Hinweis darauf, daß die pharmakologischen Wirkungen des Eisens, die ihren Ausdruck in der Toxizität der verschiedenen Eisenverbindungen finden, nicht nur mit den Wirkungen der verschiedenen Eisenverbindungen bei experimentellen Anämien, sondern auch mit denen bei klinischen Anämien parallel gehen. Damit wäre die Kette, ausgehend von der Pharmakologie des Eisens, bis zur klinisch-therapeutischen Anwendung geschlossen und wir können nunmehr zurückkehren zur Diskussion der Frage, die im Thema dieses Referates gestellt ist, „die Bewertung des Eisens als Heilmittel".

Das Eisenpräparat, das zu allen Zeiten als das Eisenpräparat κατ' ἐξοχήν angesehen wurde, war das metallische Eisen. Bei der Bewertung des metallischen Eisens sind die neueren Erfahrungen in den Vordergrund zu stellen, welche zeigten, daß die Wirkung der früher gebräuchlichen kleinen Dosen in Form von Ferrum reductum oder Ferrum pulveratum doch eine verhältnismäßig unsichere ist gegenüber der neuerdings von *Lindberg, Naegeli, Morawitz, Faber, Minot, Kaznelson, Seyderhelm* u. a. gemachten Erfahrungen, daß dort, wo mit kleinen Dosen, auch längere Zeit hindurch verabreicht, kein therapeutischer Effekt zu erzielen ist, mit großen Dosen rasch einsetzende Regenerationen im Blutbilde zu erreichen sind. Da die Wirkung des Eisens bei oraler Verabreichung selbstverständlich nur bei Anwesenheit genügender Mengen saurer Valenzen im Magen eintreten kann, indem hier das Eisen in das Salz der entsprechenden Säure, normalerweise durch die Salzsäure des Magens, zu Ferrochlorid gelöst wird, so müßte natürlich vorausgesetzt werden, daß bei Achylien die Wirkung des Eisens eine schwächere sein oder vollständig fehlen wird gegenüber Normaciden oder Hyperaciden. Da aber auch bei Anwesenheit von Salzsäure der Unterschied zwischen kleinen und großen Eisendosen deutlich in Erscheinung trat, so war dies für uns der Anlaß, die Untersuchungen auch darauf zu richten, wodurch dieser Unterschied der kleinen und großen Dosen bedingt sein könnte; denn der Berechnung nach müßte die Ferrochloridmenge, welche aus den ganz kleinen Eisendosen im Magen gebildet werden kann, vollkommen ausreichen, um dem Organismus jene Menge Eisen in Form von Ferrochlorid zuzuführen, welche, wie aus den Untersuchungen von *Reimann* hervorgeht, bei direkter Zufuhr als Ferrochlorid maximale Wirkungen erzeugt. Da aber eine solche Wirkung bei den kleinen Eisendosen nicht auftrat, mußte angenommen werden, daß das Eisen in dieser Zeit im Magen die nötige Umwandlung nicht erfährt und im

Darm selbstverständlich die Bedingungen für die Umwandlung des Eisens nach dieser Richtung hin nicht mehr gegeben sind. Von *Reimann* und *Bauer* daraufhin gerichtete Untersuchungen haben ergeben, daß die Löslichkeit des Fe im Magensaft mit dessen $p_H$ parallel geht, folglich im Magen umsomehr Fe gelöst wird, je sauerer der Magensaft ist.

Die in unserem Institute durchgeführten Untersuchungen von *F. Bauer* haben aber weiter ergeben, daß bei kleineren Eisenmengen auch bei genügender Salzsäuremenge die Reaktion zwischen Eisen und Säure viel langsamer verläuft als bei Anwesenheit großer Eisen- und der gleichen Salzsäuremenge. Je mehr Eisen vorhanden ist, desto steiler ist die Lösungskurve, d. h. umsomehr $FeCl_2$ wird in der Zeiteinheit gebildet und umsomehr Eisen kann folglich in dieser Zeit zur Resorption gelangen. Wir sehen somit, daß die physikalisch-chemischen Lösungsbedingungen ganz den von klinischer Seite mitgeteilten Beobachtungen entsprechen, daß Eisen in kleinen Mengen keine so gute Lösungs- und Resorptionsbedingungen finden wie große Eisenmengen bei gleichem Salzsäuregehalt des Magensaftes. Daraus ergibt sich als erste Folgerung aus den pharmakologischen, experimentell-pathologischen und klinischen Untersuchungen über die Bewertung des Eisens als Heilmittel, daß das zweiwertige Eisen unverkennbar eine überragende Wirkung gegenüber dem dreiwertigen Eisen besitzt und daß als Ausdruck dieser Erkenntnis kleine Dosen metallischen Eisens (Ferrum reductum und Ferrum pulveratum) den therapeutischen Effekt nicht erreichen lassen, daß dieser aber durch große Dosen des metallischen Eisens erreicht werden kann, was klinisch bestätigt und pharmakologisch bzw. physikalisch-chemisch seine Begründung gefunden hat.

Es bedarf hier keiner weiteren Ausführung, daß diese Wirkungen aber nur dort zu stande kommen können, wo in genügender Anzahl saure Valenzen im Magensaft vorhanden sind und daß sie infolgedessen schwer oder gar nicht bei Achylien eintreten werden. Aber selbst dort, wo genügende Salzsäuremengen vorhanden sind, muß damit gerechnet werden, daß durch das metallische Eisen die Salzsäure des Magens vollständig gebunden und den fermentativen Prozessen entzogen werden kann, daß aber anderseits, wie oben ausgeführt wurde, das gebildete $FeCl_2$ wieder anregend auf die Magensaftsekretion wirkt (*Reimann* und *Sinek*). Weiters muß das Freiwerden entsprechend großer Mengen von Wasserstoff mit in Betracht gezogen werden, welche dann zusammen mit den aus den Verunreinigungen des metallischen Eisens herrührenden Kohlenstoffverbindungen als unangenehm riechender Ructus nach außen befördert werden.

Da so das Zustandekommen einer Eisenwirkung bei Verabreichung von metallischem Eisen — von den möglichen Nebenwirkungen abgesehen — nur eine bedingte ist, so erschien es schon von Anfang an als rationell, das Produkt, welches bei Verabreichung des metallischen Eisens erst im Magen gebildet wird, gleich fertig zu verabreichen. Dieses Präparat ist das Ferrochlorid (Ferrum chloratum), welches wir so gewissermaßen als das physiologische Eisenpräparat bezeichnen können, da es das einzige ist, welches im Magen aus Eisen und der vorhandenen Salzsäure gebildet werden kann. Die pharmakologisch festgestellten Tatsachen, daß Ferrochlorid am schnellsten zur Resorption gelangt und dann nach dieser Resorption sowohl pharmakologisch als auch

experimentell-pathologisch und klinisch seine Wirkungen entfaltet, müssen dieses Präparat an die Spitze aller Eisenpräparate stellen, da es die einfachste, physiologisch, pharmakologisch und klinisch-therapeutisch wirksamste Eisenverbindung darstellt. Ganz allgemein stellt das Ferrochlorid nur einen Vertreter der Ferropräparate überhaupt dar, welche, wie die klinische Literatur lehrt, zu allen Zeiten als die klinisch wirksamsten Eisenpräparate anerkannt waren. Neben dem Ferrochlorid ist weiter das Ferrosulfat (Ferrum sulfuricum) zu erwähnen, das sich *Reimann* bei seinen Untersuchungen gleichfalls als sehr wirksam erwiesen hat, weiter das zu allen Zeiten vielfach verwendete Ferrolactat (Ferrum lacticum), dann weiter das Ferrocarbonat, welches in den *Blaud*schen Pillen und als Ferrobicarbonat in den eisenhaltigen Mineralwässern enthalten ist. Ein Nachteil der Ferroverbindungen liegt nur darin, daß sie in Lösung so gut wie gar nicht, in Substanz nur unter bestimmten Bedingungen haltbar sind. Sowohl das Ferrolactat wie auch das Ferrocarbonat gehen sehr rasch durch Oxydation in basische Ferrisalze über und verlieren dadurch ihre Löslichkeit; darauf ist das verhältnismäßig frühzeitige Unlöslich- und daher Unwirksamwerden der *Blaud*schen Pillen sowie des in den Apotheken vorrätig gehaltenen Ferrum lacticum zurückzuführen. Auch die Mineralwässer verlieren schon in ganz kurzer Zeit ihre Wirksamkeit als Eisenpräparate, obwohl in ihnen primär das Eisen in der wirksamsten Ferroform vorhanden ist. Es findet sich hier entweder als Ferrohydrocarbonat (früher als Stahlquellen bezeichnet) oder als Ferrosulfat (Vitriolquellen). Für die Beurteilung des therapeutischen Wertes der Eisenwässer ist jedoch die Tatsache von Entscheidung, daß die für den Gebrauch zu „Eisenkuren" vorwiegend in Betracht kommenden Ferrohydrocarbonatquellen nur einen sehr geringen Fe-Gehalt besitzen (0·01—0·03 *g* Ferroion in 1 *kg* Wasser) und daß dieses verhältnismäßig rasch mit dem Entweichen der Kohlensäure als Ferro- bzw. Ferricarbonat ausfällt und damit unwirksam wird. Aber auch die Ferrosulfatquellen, deren Fe-Gehalt entsprechend der Löslichkeit dieser Verbindung höher sein kann (bis zu etwa 2 *g* Ferroion in 1 *kg* Wasser), sind nicht gut haltbar, da die Ferroverbindung leicht in eine unwirksame Ferriverbindung umgewandelt wird. Aus allen diesen Gründen ist eine Eisenwirkung von den „Eisenwässern" nur dann zu erwarten, wenn sie frisch, d. h. direkt an der Quelle, nicht aber als Versandwasser getrunken werden.

So fanden wir in einem Eisenwasser, dessen Gehalt 23 *mg* im Liter betragen sollte, verhältnismäßig bald nach Entnahme 7·4 *mg* im Liter. Dementsprechend erwies sich auch in den Versuchen *Reimanns* dieses Wasser in der Dosierung von 1 *l* pro die als wirkungslos. Ob das Eisen aus den Mineralwässern direkt als Ferrobicarbonat oder erst nach Umwandlung im Magen als Ferrochlorid resorbiert wird, ist noch nicht entschieden.

Praktisch ergibt sich somit, daß die Ferropräparate in jeder Form zwar die wirksamsten, aber die am schlechtesten haltbaren sind und die Arzneiverordnung wird daher besonderes Augenmerk darauf zu richten haben, die Ferroverbindungen für die Verwendung als Arzneimittel in haltbare Formen zu bringen.

Es bleibt uns nun noch die Aufgabe, die übrigen Eisenverbindungen hinsichtlich ihres pharmakotherapeutischen Wertes kritisch zu besprechen, soweit

heute schon eine Kritik auf Grund des vorhandenen experimentell-pharmakologischen, experimentell-pathologischen und klinischen Materials möglich ist.

Von den Ferriverbindungen kommen für die Verabreichung als Eisenpräparate alle dissoziierten vom Typus des Ferrichlorids aus dem Grunde nicht in Betracht, weil sie eiweißfällend, daher ätzend wirken.

Eine zweite Gruppe von Ferriverbindungen enthält das Eisen bei stark alkalischer Reaktion als Komplex, wie der Eisenzucker (Ferrum oxydatum saccharatum), Ferrum albuminatum, Ferrum peptonatum u. a., doch ist dieser Komplex, wie wir gesehen haben, bei den im Organismus herrschenden $p_H$ nicht beständig und es verhalten sich daher diese Verbindungen im Organismus wie einfaches Ferrihydroxyd. Wie wir nachweisen konnten, wird dieses Ferrihydroxyd zu einem geringen Teile durch die Salzsäure des Magens gelöst und dabei schon im Magen zur entsprechenden Ferroverbindung reduziert. Lösung und Reduktion erfolgt jedoch in sehr geringem Umfange, so daß allenfalls nur geringe Mengen von Ferrosalzen aus diesen Ferriverbindungen im Organismus entstehen können. Diese sind aber nicht wesentlich größer als jene, die schon im normalen Organismus gebildet werden und die ausreichen dürften, um den an sich geringen physiologischen Eisenbedarf zu decken. Für pharmakotherapeutische Zwecke, bei denen wir im Verhältnis zum physiologischen Fe-Bedarf relativ große Eisenmengen dem Organismus zuführen müssen, um den entsprechenden Reizeffekt auf das hämatopoetische System zu erreichen, genügen diese Eisenmengen jedoch nicht und sie sind im besten Falle nach Verabreichung sehr großer Mengen erst im stande, einen geringen, eben meßbaren therapeutischen Effekt eintreten zu lassen, der viel geringer ist als jener, der schon durch kleine Ferrosalzmengen erreicht werden kann. Das gleiche gilt auch von jenen Eisenpräparaten, die aus reinem Ferrioxyd (Ferrum oxydatum) bestehen. Durch gewisse, dem Eisenpräparate beigegebenen Stoffe kann die Reduktion dieser Präparate gesteigert werden, so daß dann im Magen größere Mengen reduzierten Eisens gebildet werden können als durch das reine Eisenoxyd. Diesem Unterschiede begegneten wir z. B. beim Siderac, dem nach der Methode von *Baudisch* hergestellten magnetischen Eisenoxyd, welches sich in reiner Form biologisch nicht anders verhält als das gewöhnliche Eisenoxyd, das aber durch die in den Tabletten enthaltenen Beistoffe schon im Magen in größerem Umfange zu zweiwertigem Eisen reduziert werden kann, welches dann als solches zur Wirkung kommt[1].

Die nächste Gruppe von Eisenverbindungen, die als Heilmittel kritisch bewertet werden soll, sind die komplexen Eisenverbindungen. Komplex gebundenes Eisen, das anionisch wandert, ist, wie wir erkannt haben, die einzige Form, der im Organismus eine biologische Eisenwirkung zukommt, und wir haben gesehen, daß aus dem zweiwertigen Eisen und nur aus diesem im Körper die betreffende Eiseneiweißverbindung gebildet werden kann. Stellen somit die komplexen Eisenverbindungen eine biologisch wirksame Form des Eisens dar, so sind Präparate, die komplex gebundenes Eisen enthalten, doch

[1] Die Bedingungen, unter denen in vitro und in vivo diese Reduktion von $Fe^{III}$ zu $Fe^{II}$ erfolgt, werden derzeit in unserem Institute von Herrn *Johne* untersucht.

verschiedenartig zu beurteilen. Wir haben schon gesehen, daß solche Präparate oft nur bei stark alkalischer Reaktion, nicht aber bei der im Organismus herrschenden Reaktion beständig sind; aber selbst solche, die bei dem $p_H$ des Organismus beständig sind, werden im Magen sofort zu einfachen Eisenverbindungen gespalten, wie z. B. das citronensaure, apfelsaure und weinsaure Eisen. Aber nach Resorption finden diese im Körper wiederum die Möglichkeit, neuerdings in eine komplexe Eisenverbindung überzugehen. Gelangen solche Eisenverbindungen vom Typus des Ferricitratnatriums in den Kreislauf, dann entfalten sie auch pharmakologische und — wie aus den Untersuchungen von *Engel, Minot, Reimann* u. a. hervorgeht — auch schon in kleinen Dosen meßbare therapeutische Wirkungen; indessen bleibt unter gleichen Bedingungen die Wirkung dieser Verbindungen doch gegenüber denen der einfachen Ferroverbindungen zurück, und dies aus dem Grunde, weil — wie oben im theoretischen Teile dieses Referates bereits näher besprochen wurde — ihr Schicksal im Körper ein anderes ist als das der komplexen Eiseneiweißverbindung, die im Organismus aus den einfachen Ferroverbindungen gebildet wird. Die Komplexverbindungen vom Typus des Ferricitratnatriums werden zwar rasch resorbiert, aber auch rascher ausgeschieden, und entsprechend ihrer kurzen Verweildauer im Organismus ist auch ihre Wirkung eine geringere.

Die letzte Gruppe von Eisenverbindungen sind die organischen, von denen als Eisenpräparate lediglich das Blut oder Blutpräparate, im wesentlichen Hämatinverbindungen und deren Derivate, in Betracht kommen. Diese sind pharmakotherapeutisch vollkommen den einfachen Ferriverbindungen gleichzustellen; denn als organisch gebundene Eisenverbindungen kommen sie weder für eine pharmakologische noch für eine physiologische Eisenwirkung in Betracht, für letztere schon aus dem Grunde nicht, weil der Eiweißanteil ihres Hämoglobins bereits weitgehend denaturiert ist, so daß auch ihr Hämoglobinanteil biologisch nicht etwa als Ersatz der Hämoglobinfunktion des Organismus in Betracht gezogen werden kann. Bei oraler Verabreichung werden sie verschieden weit abgebaut und ihr Eisen ist dann nicht anders als gewöhnliches Ferrihydroxyd zu bewerten.

Wir sehen somit, daß sowohl aus den pharmakologischen wie aus den experimentell-pathologischen und schließlich klinischen Untersuchungen über die Bewertung des Eisens als Heilmittel hervorgeht, daß unter allen Eisenpräparaten die **Ferroverbindungen** eine Sonderstellung einnehmen und dies aus dem Grunde, weil **nur** aus den Ferroverbindungen im Organismus jene biologisch wichtigen Eisenverbindungen entstehen können, die die Träger der pharmakologischen und therapeutischen Eisenwirkung sind. Für den physiologischen Eisenbedarf und wahrscheinlich auch bei jenem Eisenmangel, der durch akute Blutentziehung entsteht, vermag der Organismus Eisen jeder Art für seine Zwecke zu verwenden und in solchen Fällen, für die allerdings die Indikation verhältnismäßig selten gegeben sein dürfte, werden wahrscheinlich alle Eisenverbindungen, die im Organismus genügend löslich und infolgedessen in genügendem Maße resorbierbar sind, einander gleichwertig

sein. Dort aber, wo es auf die pharmakologische Eisenwirkung als Grundlage der therapeutischen ankommt, muß das Eisen in diese biologisch wirksame Form überführt werden können, was, wie wir gesehen haben, nur aus Ferroverbindungen geschehen kann, mögen diese von außen zugeführt oder im Körper gebildet werden. Da die Bildung der Ferroverbindungen im Organismus aber nur bedingt und auch in quantitativer Beziehung sehr erschwert ist, so erfordern jene Indikationen, bei denen eine bestimmte Eisendosis die Voraussetzung der Heilwirkung darstellt, auch die entsprechende Zufuhr der Ferroverbindungen in jener Menge, die die Bildung genügender Eisenkomplexmengen im Organismus gewährleistet.

Man hatte früher vom metallischen Eisen Dosen von 0·1 *g* etwa dreimal täglich verabreicht, was bei Umsetzung mit der Salzsäure des Magens einer Ferrochloridmenge entsprechen würde, die sich als ausreichend wirksam erwies. Wie wir aber oben gesehen haben, erfolgt bei Verabreichung dieser Eisenmenge selbst bei normalem Salzsäuregehalt des Magensaftes keine vollständige Umsetzung, so daß von diesen Dosen nur ein kleiner, pharmakologisch unzureichender Teil zu Ferrochlorid umgesetzt und resorbiert werden kann. Aus diesem Grunde ist es nötig, dort, wo man das wirksame Eisen aus dem zugeführten metallischen Eisen (Ferrum reductum oder Ferrum pulveratum) entstehen lassen will, dieses in Grammdosen zuzuführen, wobei jedoch die Anwesenheit genügender Salzsäuremengen vorausgesetzt werden muß. Demgegenüber erwies sich eine direkte Dosierung von 0·1 *g* Fe, das in Form des fertigen Ferrum chloratum zugeführt wird, auch klinisch als vollkommen ausreichend, was eben beweist, daß diese Menge vollständig zur Resorption gelangt. Von großer Bedeutung ist es, daß die Anwesenheit oder Abwesenheit von Salzsäure dabei keine Rolle spielt, weil eben das fertige Ferrochlorid in wirksamer, resorptionsfähiger Form zur Verabreichung gelangt. Es ist somit von kleinen Dosen von Ferrochlorid mit aller Sicherheit das zu erreichen, was von großen Dosen von Ferrum reductum nur bei Anwesenheit entsprechender Säuremengen bedingt erreicht werden kann und was von einfachen Ferriverbindungen auch in größten Dosen nicht erwartet werden darf. Der Vorteil einer direkten Verabreichung von Ferrochlorid ist aber weiter darin gelegen, daß hier eine genauere Dosierung der wirksamen Eisenmenge gegeben ist, als sie bei Verabreichung des metallischen Eisens aus den eben angeführten Gründen möglich wird.

Bei der Verabreichung des zweiwertigen Eisens in Form eines der Ferrosalze ist zu beachten, daß diese Präparate, wie schon oben ausgeführt wurde, wenig haltbar sind; dies gilt besonders von den *Blaud*schen Pillen, die, soweit sie überhaupt im Körper noch löslich sind, zu einem großen Teile ihr Eisen in Ferrieisen umgewandelt enthalten. Um das Ferroeisen dauernd in wirksamer Form und in richtiger Oxydationsstufe erhalten zu können, bedarf es bestimmter pharmazeutischer Methoden, die hier für die Haltbarkeit und in weiterer Folge für die Wirksamkeit des betreffenden Präparates die Grundbedingung darstellen. Auch bei der Beurteilung der Eisenwässer als Heilmittel ist darauf zu achten, daß das Eisen in den Eisenwässern nur ganz kurze Zeit nach Entnahme aus der Quelle in wirksamer Form vorhanden ist, namentlich dort, wo es als Ferro-

bicarbonat vorliegt, durch das Entweichen der Kohlensäure rasch in Ferrocarbonat und dann in Ferricarbonat bzw. Ferrihydroxyd umgewandelt und damit unwirksam wird. Daraus ergibt sich, daß die Eisenwässer nur frisch an der Quelle getrunken werden müssen, durch längere Zeit hindurch und in größeren Dosen. Ältere Mineralquellen dagegen enthalten ebenso wie die Versandwässer nur so geringe Eisenmengen, daß die Zufuhr mehrerer Liter von dem betreffenden Wasser erforderlich wäre, um die therapeutisch notwendige Minimaldosis an Eisen zu erreichen.

Fassen wir alles das zusammen, was zu der in diesem Referate als Thema gestellten Frage über die pharmakologische und klinische Bewertung des Eisens als Heilmittel gesagt werden kann, so müssen wir zu dem Schluß gelangen, daß es die pharmakologischen, experimentell-pathologischen und klinischen Untersuchungen der letzten Zeit ermöglichten, den Heilwert des Eisens schärfer abzugrenzen, als dies früher möglich war, dies besonders aus dem Grunde, weil wir heute das Eisen als Heilmittel nicht mehr vom Standpunkte der in einem Eisenpräparate vorhandenen Fe-Menge aus beurteilen dürfen, wie dies bisher geschehen ist, sondern weitestgehend auf die Bindungsart und die Oxydationsstufe des Eisens in diesen Präparaten Rücksicht nehmen. Erfreulich ist es, daß hier sowohl die experimentell-pharmakologischen als auch die klinischen Untersuchungen zu einer restlosen Übereinstimmung nach der Richtung hin geführt haben, daß bei Einhaltung der durch das Studium dieser Frage ermittelten Bedingungen mit dem metallischen Eisen, dem ältesten Eisenpräparate, dann das Auslangen gefunden werden kann, wenn es in der nötigen großen Dosis und bei genügendem Salzsäuregehalt des Magensaftes verabreicht wird, und daß es weiterhin möglich ist, dort, wo diese Bedingungen nicht erfüllt sind, die Eisenverbindung, die aus dem metallischen Eisen im Magen gebildet wird, das Ferrochlorid, das wir gewissermaßen als „die physiologische Eisenverbindung“ bezeichnen dürfen, an Stelle des Ferrum reductum sowie insbesondere an Stelle vielgepriesener komplizierter Eisenpräparate auch in Form des einfachsten Eisenpräparates dem Organismus zuzuführen, durch das alle jene Wirkungen erreicht werden können, die überhaupt von einem Eisenpräparat erwartet werden dürfen.

# Der defektgeheilte Paralytiker*.

Von Prof. Dr. **Karl Pönitz,** Halle a. d. S.

## I.

Die folgenden Darlegungen gelten einem Kapitel der Psychiatrie, das durchaus neu und, wie ich meine, klinisch und sozial von außerordentlicher Bedeutung, theoretisch von einigem Interesse ist.

Dieses Kapitel beginnt zu dem gleichen Zeitpunkte, zu dem die Fieberbehandlung der Paralyse in die Kliniken einzieht, seine Auswirkung nach der sozialen Seite ist gestiegen, je mehr die Fieberbehandlung die Methode der Wahl geworden ist.

Bis vor 12 Jahren kannten wir den defektgeheilten Paralytiker nicht. Es gab für uns kein Mittel, das dem Fortschreiten der Paralyse Einhalt tun konnte. Durchschnittlich 1—2 Jahre nach der Diagnosestellung erfüllte sich das Schicksal des Paralytikers. Wohl wissen wir, daß es auch langsam verlaufende Fälle gab, daß — insbesondere bei interkurrenten fieberhaften Erkrankungen — Remissionen eintreten konnten. Aber es waren eben nur Remissionen, und wenn wir auch die Möglichkeit nicht bestreiten wollen, daß gelegentlich einmal eine Paralyse spontan ausgeheilt ist bzw. daß die Remission so stark und so langdauernd war, daß sie einer Heilung gleichkam, so waren derartige Fälle eben doch so selten, daß sie praktisch ohne Bedeutung waren. Die Möglichkeit, daß manche Paralysen infolge eines solchen Verlaufs als Paralysen nicht erkannt oder bezweifelt wurden, muß dabei zugegeben werden. Mit dem Begriff der Paralyse verbanden wir eben den Begriff des Progressiven, des Unaufhaltsamen, des Zerstörenden. Und da das Tempo der Progression eben in der Regel ein sehr rasches war, so hat der Paralytiker als „Dauerpatient" früher keine Bedeutung gehabt.

Dies hat sich mit einem Schlage geändert, als *Wagner-Jauregg* seine langjährigen zähen Bemühungen um eine therapeutische Beeinflussung der Paralyse durch den Erfolg gekrönt sah, als er zeigen konnte, daß eine künstlich gesetzte Malaria im stande sein kann, den paralytischen Krankheitsprozeß zu beeinflussen, wie das auch *Plaut* und *Steiner* für das Recurrensfieber nachweisen konnten.

Es ist hier nicht der Ort, auf die Geschichte, die Methodik und die Bedeutung der Fieberbehandlung der Paralyse einzugehen. Auch außerhalb der

* Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Halle a. d. S. Direktor: Prof. Dr. *A. Hauptmann.*

engeren Fachkreise ist darüber soviel bekannt geworden, daß eine Darstellung sich erübrigt. Daß das Werk *Wagner-Jaureggs* das Bedeutendste darstellt, was auf dem Gebiete der Therapie der Geisteskrankheiten jemals geleistet worden ist, dürfte kaum bestritten werden. Der Fortschritt gegenüber früher ist ein derart großer, daß es durchaus begreiflich erscheint, wenn in den ersten Jahren nach der Einführung der Behandlungsmethode vorwiegend das Positive gesehen wurde, das ja naturgemäß auch noch jetzt im Vordergrunde stehen muß.

Die Frage, was das Wesentliche der Malaria- bzw. Recurrensbehandlung darstellt, ist umstritten. Die Frage, ob es sich bei dem günstigsten Erfolg wirklich um eine vollständige und dauernde Heilung oder nur um eine lange Jahre dauernde, der Heilung gleichzusetzende Remission handelt — unsere Erfahrungen reichen ja höchstens 12 Jahre zurück, also eine Zeit, die ungefähr der Inkubationszeit der Paralyse entspricht —, ist auch noch nicht entschieden. Klinisch erwiesen ist aber die Tatsache, daß ein beträchtlicher Prozentsatz malariabehandelter Paralytiker so beeinflußt wird, daß die Arbeitsfähigkeit, die Berufsfähigkeit wiederhergestellt wird, also ein Erfolg, an den wir früher kaum zu denken wagten. Es ist daher begreiflich, daß gerade diese Fälle von Paralyse zunächst im Mittelpunkte des Blickfelds standen. Daß nicht in jedem Falle die Fieberbehandlung den Krankheitsprozeß zu beeinflussen im stande ist, daß auch jetzt noch ein Teil der Paralysen trotz Behandlung fortschreitet und ad exitum führt, ist bekannt und besagt natürlich nichts gegen den Wert der Malariabehandlung. Wir haben also auf der einen Seite diejenigen Fälle, bei denen sich gegenüber früher nichts geändert hat, bei denen weiterhin das Leiden ein progressives ist. Und auf der anderen, auf der Plusseite, haben wir diejenigen Paralysen, bei denen wir nicht nur die Krankheit zu einem dauernden oder längeren Stillstand bringen, sondern auch den Kranken wieder berufsfähig machen. Auf dieser Gruppe beruht die große praktische Bedeutung der neuen Behandlungsmethode. Wir bringen hier durch die Fieberbehandlung offenbar nicht nur den Krankheitsprozeß, d. h. den Gehirnprozeß, zum Stillstand bzw. zur Rückbildung, wir beeinflussen auch wesentlich die Psychose als solche, wir stellen den Patienten wieder her, wir machen ihn arbeitsfähig.

In dem einen Falle verläuft die Paralyse also weiterhin ungünstig, der Paralytiker stirbt und scheidet so aus. In dem anderen Falle wird die Paralyse derart beeinflußt, daß seelische Störungen nicht mehr nachweisbar sind, daß der Spirochätenprozeß offenbar zum Stillstand gekommen ist, daß man von einer Paralyse nicht mehr sprechen kann, hier scheidet der Behandelte als Patient aus, Prozeß und Psychose sind für uns abgelaufen.

Will man versuchen, zahlenmäßig diese beiden Flügelgruppen zu umreißen, will man aus den zahlreichen Angaben in der Literatur grobe Durchschnittszahlen nehmen, so kann man wohl sagen, daß etwa $^1/_4$ der Fälle durch die Fieberbehandlung nicht beeinflußt wird, daß hier also der Prozeß wie früher, vielleicht nur ein wenig langsamer, fortschreitet.

Viel schwerer ist die andere Flügelgruppe zu fassen, also die Gruppe, bei der durch die Behandlung die Arbeitsfähigkeit erreicht wird. Wir finden in der Literatur hier ganz verschiedene Zahlen, und das hängt natürlich damit zusammen, daß der Begriff „Arbeitsfähigkeit“ ein durchaus relativer ist,

zumal, wenn er mit dem Begriff „arbeitsfähig im bisherigen Beruf“ gleichgesetzt wird. Der soziale Maßstab, den wir bei grober Gruppierung anlegen müssen, hat mit dem klinischen Maßstab nicht alles gemein, vor allen Dingen wechseln die Maßstäbe mit Berufsart, wirtschaftlicher Lage und anderen äußeren Bedingungen. Daher kommt es, daß ganz strenge und skeptische Beobachter einen vollen Erfolg nach der klinischen und sozialen Seite nur in einer ganz geringen Prozentzahl zuerkennen wollen. Das eine läßt sich aber wohl sagen: Fragt man nur darnach, ob der Paralytiker derart günstig beeinflußt werden konnte, daß er erwerbstätig sein und für sich allein sorgen kann, so wird man ebenfalls etwa $^1/_4$ hierfür ansetzen können.

In der Mitte zwischen diesen beiden Flügelgruppen nun steht jene bedeutungsvolle Gruppe, die durch die Fieberbehandlung der Paralyse neu entstanden ist. Es ist die Gruppe von Paralysen, die insofern ebenfalls auf das Pluskonto der Malariabehandlung zu setzen sind, als unverkennbar der Gehirnprozeß weitgehend beeinflußt worden ist, sei es, daß die Spirochäten abgetötet wurden, sei es, daß sie für lange Zeit kampfunfähig wurden. Wir sehen, daß die Krankheit nicht fortschreitet, ja daß in vielen Fällen Krankheitserscheinungen sich zurückbilden, aber es bleiben psychische Defekte zurück, Defekte, deren Größe ganz verschieden sein kann. Das ist der „defektgeheilte Paralytiker“.

## II.

Als ich 1927 auf der Psychiatertagung in Wien als erster auf die Bedeutung dieser großen Gruppe hinwies und den Namen „defektgeheilter Paralytiker“ prägte, stellte ich an die Spitze meiner Ausführungen den Satz: „Die Fieberbehandlung der progressiven Paralyse hat die Zahl der jeweils lebenden Paralytiker erhöht.“

Es ist begreiflich, daß diese These bei der anerkannten Bedeutung der Fieberbehandlung verblüffte und zum Widerspruch reizte. Ich habe sie damals auf Grund allgemeiner Erwägungen aufgestellt, ohne zunächst die These zahlenmäßig nachzuprüfen. Ich sagte mir folgendes:

In der Zeit vor der Infektionsbehandlung waren längerdauernde Remissionen, Stillstände oder gar Heilungen außergewöhnlich selten. Durchschnittlich $2^1/_2$ Jahre — wie *Bumke* ausgeführt hat — nach Manifestwerden psychischer Störungen setzte der Tod der Krankheit ein Ende. Als Dauerpatient hatte der Paralytiker — trotz Häufigkeit der Krankheit und im Gegensatz zum Schizophrenen — in Kliniken und Anstalten also keine Rolle gespielt.

Dort, wo die Behandlung nach *Wagner-Jauregg* konsequent durchgeführt wurde, änderte sich das Bild. Wir haben einmal die beiden Flügelgruppen, wie ich sie oben genannt habe, bei denen entweder der therapeutische Erfolg oder der Tod die Paralyse beendete. Diese Gruppen würden bei statistischer Erfassung der jeweiligen Paralytikerzahl gegenüber der Zeit, wo keine Infektionsbehandlung stattfand, keine Änderung bedingen. Ich behauptete, daß die Vermehrung durch den übrigen Teil der behandelten Paralytiker — etwa knapp die Hälfte der Fälle — gebracht wird: Also durch die defektgeheilten Paralytiker! Diejenigen

Paralytiker also, bei denen die Behandlung im günstigsten Falle vielleicht den Gehirnprozeß zur Heilung bringen, aber nicht die Defekte beseitigen kann, die im Gehirn entstanden sind, und damit nicht die psychischen Defekte. Und die Erfahrung hat gelehrt, daß die Defekte mitunter recht beträchtlich sind, daß in nicht wenigen Fällen ein Dauerzustand der Verblödung geschaffen wird, daß der Paralytiker also auch eine Bedeutung als Dauerpatient der großen Heilanstalten bekommen müsse. Ich glaubte also aus diesen Erwägungen speziell annehmen zu müssen, daß die Zahl der Paralytiker in den großen Anstalten gerade durch die Malariabehandlung zunächst zunehmen müsse.

Da *Wagner-Jauregg* in seiner Stellungnahme zu meinen Behauptungen nun Zahlen verlangte, habe ich dann mir ein Bild über die Paralytikerzugänge und -abgänge in allen Landesheilanstalten der Provinz Sachsen in der Zeit vom 1. April 1920 bis 1. April 1928 zu verschaffen gesucht. Das Resultat war das folgende:

Ich stellte fest, daß die Aufnahmezahl an Paralytikern etwa im Etatsjahr 1927—1928 im Vergleich zum Etatsjahr 1920—1921 im wesentlichen die gleiche geblieben ist. Trotzdem nun aber die Aufnahmezahl der Paralytiker in den Landesheilanstalten der Provinz Sachsen keine größere geworden war, konnte ich für alle diese Anstalten feststellen, daß die Durchschnittsbelegzahl an Paralytikern vom 1. April 1920 bis zum 1. April 1928 von 139 auf 180 Kranke gestiegen ist. Nach genauerer Prüfung konnte ich zu keinem anderen Resultat kommen als dem, daß die defektgeheilten Paralytiker diese Zunahme bedingen, daß die defektgeheilten Paralytiker jetzt auch als Dauerinsassen für die Landesheilanstalten von Bedeutung werden. Eine Bestätigung meiner Ansicht bringt die Mitteilung aus einer norddeutschen Provinzanstalt, wonach dort die Notwendigkeit eines Erweiterungsbaues mit der Zunahme „defektgeheilter" Paralytiker begründet worden ist.

In Wien hatte ich nun den Nachdruck gerade auf den defektgeheilten Paralytiker als Anstaltsinsassen gelegt. Selbst wenn ich nun aber meine damals ausgesprochene Vermutung bezüglich der Anstaltsparalysen durch Zahlen nicht hätte bestätigen können, so würde die zahlenmäßige Bedeutung der defektgeheilten Paralytiker damit doch keinesfalls eingeschränkt. Auf die Anstaltsinsassen hatte ich seinerzeit nur hingewiesen, weil sie einen greifbaren wesentlichen Exponenten der Paralytiker darstellen.

In neuerer Zeit sind jedoch diejenigen Paralytiker, die geheilt, aber defekt in der Häuslichkeit untergebracht sind, zu einem Teil invalidisiert werden müssen, irgendwie der familiären oder sozialen Fürsorge anheimfallen, von ungleich größerer Bedeutung geworden als früher, da man eben früher den stationären Paralytiker kaum kannte. Es ist nur schwer, hier zahlenmäßig Vergleichsmaßstäbe gegenüber früheren Zeiten zu finden. Daß aber auch hier eine ganz beträchtliche Zunahme stattgefunden hat, zeigt das Ergebnis unserer poliklinischen Nachuntersuchungen, und wie ich noch ausführen werde, sind diese defektgeheilten gerade die Bedeutungsvollsten.

Wenn meine Ausführungen in Wien seinerzeit nicht widerspruchslos aufgenommen wurden, so geschah das wohl deshalb, weil ich die Frage aufwarf,

ob man nicht diejenigen Paralytiker, bei denen man nur eine Heilung mit schweren geistigen Defekten erwarten konnte, von der Behandlung ausschließen solle. Diese Frage ist jedoch von mir zunächst nicht weiter verfolgt worden, u. zw. aus Gründen, die ich unten anführen werde. Nach dieser Richtung besteht also zurzeit kein Streitpunkt mehr. Daß der defektgeheilte Paralytiker jedoch nicht selten ein recht düsteres Kapitel der Psychiatrie darstellt, daß es ein außerordentlich bedeutungsvolles Kapitel ist, ist mir unterdessen wiederholt von anderer Seite bestätigt worden.

## III.

Zur Vermeidung von Mißverständnissen muß ich zunächst noch einmal auf den Sinn des Wortes „defektgeheilter Paralytiker" eingehen. Unter dem defektgeheilten Paralytiker verstehe ich den Paralytiker, bei dem eine Behandlung anscheinend — mit Sicherheit läßt sich das ja nicht sagen — den parasitologischen Gehirnprozeß zum Stillstand gebracht hat bzw. zu Rückbildungen der Entzündungsprozesse im Gehirn führte, jedoch psychische Defekte zurückgeblieben sind, die wir offenbar auf irreparable Degenerationsprozesse bzw. auf den Schwund von Ganglienzellen und Nervenbahnen zu beziehen haben. Also auf die psychischen Defekte lege ich den Wert, deren Grad ist es ja, der den Wertmesser für den Behandlungserfolg abgibt. Die neurologischen Defekte scheiden bei unserer Betrachtung als relativ bedeutungslos aus, da wir ja wissen, daß auch bei vollen Heilerfolgen einmal vorhanden gewesene ausgeprägte Pupillenstörungen und Sehnenreflexanomalien zurückbleiben. In Analogie etwa zu den Pockennarben, die nach durchgemachter Erkrankung zurückbleiben, ohne sonderliche Bedeutung zu haben, habe ich vorgeschlagen, hier von Narbensymptomen zu sprechen, und ich halte es für nicht unmöglich, daß — wenn auch bei weitem nicht immer, so doch gelegentlich — auch zurückbleibende Blut- und Liquoranomalien diesen Narbensymptomen gleichzusetzen sind, wie ja beispielsweise *Wagner-Jauregg* einmal den Ausdruck „Katarrh der Meningen" für persistierende Liquoranomalien gebraucht hat.

Ich habe schon betont, und ich wiederhole die Ausführungen hier, daß man die Wertigkeit des zurückgebliebenen psychischen Defektes nicht ohneweiters mit dem Grade der Arbeitstätigkeit in Parallele setzen darf, die ja in der Regel als Gradmesser für die Behandlungserfolge in der Literatur verwendet wird. Recht beträchtliche psychische Defekte verhindern es mitunter nicht, daß an gleicher Stelle und in gleicher Art die frühere Arbeit wieder aufgenommen wird, während anderseits scheinbar leichte Defekte, die nur die Initiative in leichter Weise beeinträchtigen, Gemütsregungen leicht abstumpfen, sich sowohl nach der beruflichen Seite hin wie in der Zuwendung zu den nächsten Angehörigen bemerkbar machen, für die Lebensgestaltung des Betreffenden viel bedeutungsvoller werden, für Arzt und Umgebung viel schwierigere Probleme darstellen. Auf jeden Fall ist nicht derjenige defektgeheilte Paralytiker der psychologisch interessanteste und sozial bedeutungsvollste, dem der Defekt auf die Stirn geschrieben steht, und dessen Defekt in vielen Fällen die Anstaltsfürsorge bedingt, sondern derjenige defektgeheilte Paralytiker, dessen Defekte nur die

nächsten Angehörigen und Freunde, nur der Arzt bei genauerer psychischer Analyse mit Befragen von Angehörigen und dritten Personen feststellen kann. Aus diesem Grunde wird ja auch der Übergang des defektgeheilten Paralytikers zum vollgeheilten Paralytiker immer ein fließender bleiben müssen, gewisse Defekte werden sich im ärztlichen Sprechzimmer gar nicht äußern, werden erst durch eine differenzierte Lebensprobe manifest werden.

## IV.

Wenn wir nun zunächst auf das Somatische des defektgeheilten Paralytikers eingehen wollen, so müssen wir feststellen, daß in keiner Weise Unterschiede zwischen einem Defektgeheilten und einem Vollgeheilten festzustellen sind. Wenn auch die Fieberkur in der Regel zu einer mehr oder minder starken Gewichtsabnahme führt, so gleicht sich das doch — besonders wenn anschließend Salvarsan gegeben wird — bald wieder aus. Ja wir können sagen, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nach der Behandlung ein bedeutender Gewichtsanstieg stattfindet, daß wir meist ein blühendes Aussehen protokollieren können, daß wir an den inneren Organen Zeichen einer überstandenen Malaria bzw. eines Rückfallfiebers nach einiger Zeit nicht mehr nachzuweisen vermögen. Wir haben nach Abschluß der Behandlung in unserer Klinik nie Dekompensationserscheinungen seitens des Herzens, niemals das Aufflackern einer Tuberkulose feststellen können. Und was das Neurologische anbelangt, so habe ich schon oben darauf hingewiesen, daß wir es hier mit „Narbensymptomen“ zu tun haben. Diese Narbensymptome finden wir nun aber beim defektgeheilten Paralytiker durchaus nicht häufiger als beim voll leistungsfähigen, voll geheilten. Es hat mit dem Behandlungserfolg gar nichts zu tun, ob eine Pupillendifferenz zurückbleibt, ob wir weiterhin eine Lichtstarre der Pupillen nachweisen, ob Patellarreflexe oder Achillessehnenreflexe, die vor der Behandlung fehlten, späterhin weiter fehlen. Ich habe niemals bei der Paralysebehandlung eine Beeinflussung dieser neurologischen Symptome einwandfrei beobachten können. Und ich habe nicht feststellen können, daß etwa Paralytiker ohne nachweisbare Pupillenstörungen mehr zu Vollheilungen neigten als Paralytiker mit Pupillenstörungen. Ich kenne behandelte Paralytiker, bei denen sich irgendwelche psychische Anomalien nicht mehr feststellen lassen, die seit mehreren Jahren voll berufstätig sind und schwere Pupillen- und Reflexstörungen behalten haben, und ich kenne anderseits behandelte Paralytiker, die verblödet in Anstalten vegetieren und an deren Pupillen nach wie vor Anomalien nicht nachzuweisen sind.

Was die Blutserum- und Liquorreaktionen anbelangt, so kann man ja im allgemeinen sagen, daß bei den meisten Fällen, die durch die Malariabehandlung zu einer Heilung im parasitologischen Sinne gekommen sind, die Reaktionen allmählich an Stärke nachlassen bzw. normal werden. Als letztes Wetterleuchten des abgezogenen Gewitters glaube ich fast immer eine schwach positive Normomastixreaktion feststellen zu können. Die Paralysekurve der Normomastixreaktion wird zu einer leichten Lueszacke. Ein streng gesetzmäßiger Parallelismus zwischen Blut- und Liquorreaktionen und klinischem Verlauf ist aber nicht

vorhanden. Sicher gibt es eine ganze Anzahl von behandelten Paralytikern, die trotz Fehlens psychischer Störungen ihre positiven Werte behalten. Das könnte man dann wohl als ein Zeichen dafür nehmen, daß der Prozeß im Gehirn weiter glimmt und ein Fortschreiten des eingedämmt gewesenen Feuers wieder zu erwarten ist. Unsere jahrelangen Beobachtungen bringen aber noch nicht genügend Belege für diese Ansicht, d. h. wir können nicht sagen, daß nun gerade die behandelten Paralytiker mit bleibenden pathologischen Reaktionen im Blut und Liquor Rückfallkandidaten wären. Wie ich schon oben andeutete, ist es durchaus möglich, daß auch Blut- und Liquorsymptome mitunter nur noch als eine Art relativ bedeutungsloser Restsymptome aufzufassen sind. (Der „Katarrh der Meningen" *Wagner-Jaureggs*.) Das Wesentliche in diesem Zusammenhang ist aber die Feststellung der Tatsache, daß auch die Serum- und Liquorreaktionen sich bei defektgeheilten und vollgeheilten Paralytikern nicht grundsätzlich unterscheiden und daß sich auch gröbere oder geringere psychische Defekte nicht im Blut- oder Liquorbild widerspiegeln. Das erscheint ja auch einleuchtend. Die psychischen Defekte sind eben doch wohl in der Hauptsache auf gesetzte Hirndefekte, auf Hirnnarben zurückzuführen. Darüber, ob die Narben groß, ob sie klein sind, können uns ja die Reaktionen keine Auskunft geben. Die Tatsache, daß die Besserung des klinischen Bildes der Besserung der Reaktionen im wesentlichen vorauseilt, dürfte übrigens in diesen Zusammenhang gehören.

## V.

Das psychische Bild des defektgeheilten Paralytikers ist natürlich ein ganz verschiedenes.

Dem einen Patienten steht die Demenz deutlich auf die Stirn geschrieben, bei dem anderen zeigen sich leichte Defekte, leichte Änderungen der Gesamtpersönlichkeit erst bei der wesentlichsten Belastungsprobe, bei der Lebensprobe.

Die schwersten Fälle sind diejenigen, bei denen die Behandlung wohl den Stillstand des Prozesses erreicht hat, jedoch nicht verhindern konnte, daß psychische Störungen von einem Ausmaße zurückbleiben, daß eine Anstaltsunterbringung unausbleiblich ist. Das sind die behandelten Paralytiker, die stumpf-dement in den Anstalten dahinvegetieren. Die Persönlichkeit leuchtet nur noch in kümmerlichen Resten durch, die akute Psychose ist abgelaufen, das Ganze wirkt „ausgebrannt". Die Persönlichkeit hat nicht mehr die Kraft, eine charakteristische Psychose großen Formats zu bilden. Einen Dauerzustand etwa des bekannten manischen Zustandsbildes der Paralyse, des expansiven Bildes mit blühenden, wenn auch unverkennbar schwachsinnigen Größenideen, mit seiner Vielgeschäftigkeit, kennen wir nicht. Stumpf und willenlos lassen diese Anstaltsinsassen alles mit sich geschehen. Nur zu ganz einfacher mechanischer Tätigkeit unter Aufsicht sind sie allenfalls zu verwenden. Der Zustand ist stationär, er variiert nicht, Nachuntersuchungen geben immer wieder das gleiche öde Bild der ausgebrannten Persönlichkeit, das Bild eben der stumpfen Demenz.

Abzutrennen hiervon sind die anderen schweren Fälle, die ich persönlich nicht unter die Gruppe der defektgeheilten Paralytiker im strengeren Sinne des Wortes rechnen möchte, wenn ich auch glaube, daß die letzte Ursache für diese Zustände in der Fieberbehandlung zu suchen ist. Wir wissen nämlich, daß es eine kleine Anzahl von Paralysen gibt, bei denen sich während der Fieberbehandlung oder im Anschluß daran ein psychisches Krankheitsbild entwickelt, das sich von den Anfangserscheinungen durchaus unterscheidet, das durchaus unparalytisch wirkt. Es handelt sich hier um Zustände, bei denen einerseits Halluzinationen, zum anderen wahnhafte Vorstellungen im Vordergrunde stehen, Bilder, wie wir sie bei schizophrenen Prozessen oder bei symptomatischen Psychosen mitunter sehen. Über diese während oder nach der Malariabehandlung sich entwickelnden Bilder ist in der Literatur wiederholt berichtet worden. Diese Bilder, die ohne Blut- und Liquorbefund nicht zur Diagnose einer Paralyse berechtigen würden, sind verschieden gedeutet worden. Ich neige mit *Bostroem* zu der Ansicht, daß hier der beginnende paralytische Hirnprozeß eine endogene Psychose ausgelöst hat, bzw. daß eine Bereitschaft zu einer derartigen Psychose vorgelegen hat, daß jedoch entweder der paralytische Krankheitsprozeß selbst oder — woran ich selbst mehr glaube — all das, was mit der Fieberbehandlung zusammenhängt, das auslösende Moment darstellt. Solange wir die Möglichkeit zugeben, daß irgendeine Infektionskrankheit derartige Psychosen auslösen kann, müssen wir logischerweise auch zugeben, daß eine Malaria- oder Recurrensinfektion hier eine derartige Erkrankung auslöst. Das Wesentlichste ist für mich die Ansicht, daß derartige psychische Bilder nicht durch gesetzte paralytische Gehirndefekte erklärt werden können, zum mindesten nicht allein erklärt werden können. Man kann wohl annehmen, daß derartige Zustandsbilder mit der stattgehabten paralytischen Erkrankung selbst dann nichts mehr zu tun haben.

Und nun die Defektgeheilten, die aus der Klinik entlassen werden können, die sich in häuslicher Pflege befinden. Kein grundsätzlicher Unterschied zu den Anstaltsinsassen, denn die Frage, ob in Grenzfällen eine Dauerunterbringung in Anstalten oder eine häusliche Unterbringung notwendig ist, hängt ja nicht nur von der Stärke des Defekts, sondern von sozialen Umständen ab. Daher präsentieren sich uns bei den Nachuntersuchungen die in häuslicher Gemeinschaft lebenden Paralytiker mitunter genau so verblödet wie die Anstaltsparalytiker, sie vegetieren ebenfalls dahin, sie sind durchaus arbeitsunfähig. Dann aber kommen diejenigen, die in beschränktem Maße wieder werktätig sind, wenn sie auch unverkennbar Defekte haben, und dann diejenigen, die wieder voll im Berufe tätig sind, obwohl eine genauere Analyse der Persönlichkeit zeigt, daß Reste der durchgemachten Spirochätose zurückgeblieben sind.

Der defektgeheilte Paralytiker rechnet — ich wiederhole hier eine frühere Darstellung — beispielsweise oft überraschend gut, er beantwortet die üblichen Unterschiedsfragen entsprechend, weist nicht selten gute Kenntnisse in wirtschaftlichen Angelegenheiten auf, zeigt Neuerwerb, kurz bei der üblichen schematischen Intelligenzprüfung sind Ausfälle kaum festzustellen. Und doch ein Defekt: Der vollgeheilte Paralytiker präsentiert sich bei der Nachunter-

suchung, die wir bei allen Fällen von Zeit zu Zeit vornehmen, frisch, nach der intellektuellen wie nach der gemütlichen Seite paßt er sich der Situation gut an, er weiß durchaus, worauf es für ihn ankommt. Er bedankt sich wiederholt für den Erfolg der Behandlung, berichtet spontan von seinem Befinden, fragt sehr oft — mitunter leicht besorgt — ob und wann er wieder zur Untersuchung kommen solle, ob eine Rückfallsgefahr bestünde. Der Defektgeheilte dagegen kommt zwar meistens auch allein zur Nachuntersuchung, erlaubt damit also die Vermutung, daß er gut orientiert ist, sich zurechtfindet und der Außenwelt nicht als auffällig gilt, doch fehlt ihm die richtige Stellungnahme zur Situation. Es macht mitunter den Eindruck, als ob diese Patienten in einem gewissen Hörigkeitsverhältnis zum Arzt stehen. Sie laufen oft willenlos dem Arzt im Untersuchungszimmer nach, beginnen nur selten mit der Unterhaltung, antworten aber auf Fragen willig. Unverkennbar ist die Initiative herabgesetzt, gutmütig lassen diese Behandelten aber alles mit sich geschehen. Es ist mir noch nie vorgekommen, daß ein defektgeheilter Paralytiker sich geweigert hätte, Blut oder Liquor entnehmen zu lassen. Diese Weigerungen sind nur bei den vollgeheilten Paralytikern vorgekommen. Wenn der Defektgeheilte erzählt, so legt er auf Hauptsachen und Nebensachen den gleichen Wert und zeigt damit deutlich seine Intelligenzschwäche. Er ist meist zufrieden, er fragt selten, er wünscht nichts. Dementsprechend ist auch die Stimmungslage: In der Regel leicht euphorisch, jedenfalls abgestumpft. Alle seelischen Regungen sind vermindert, und diese Verminderung läßt sich naturgemäß am besten ausdruckspsychologisch feststellen, denn: „Jede Ausdrucksbewegung verwirklicht nach Stärke, Dauer und Richtungenfolge die Gestalt einer seelischen Regung“ (*Klages*).

Zunächst das Mimische: Die Gesichtszüge des defektgeheilten Paralytikers sind in der Regel schlaff, wenn schon die Schlaffheit der Muskulatur nicht mehr so stark ist wie vor der Fieberbehandlung. Der Tonus hat sich bis zu einem gewissen Grade wieder gebessert, eine gewisse Leere ist aber zurückgeblieben. Wesentlicher ist, daß sich die mimischen Bewegungen nur unvollkommen der Situation anpassen, vor allen Dingen ist das Tempo verlangsamt. Auf einen leichtfaßlichen Scherz reagiert der Patient erst verlangsamt mit einem Lächeln, und dieses Lächeln ist dann meist ein unvollkommenes. Zur starken Affektäußerung kommt es in der Regel nicht. Defektgeheilte Paralytiker, die etwa infolge einer Einsicht in ihre Defekte ernstlich depressiv geworden wären und Suicid versucht oder begangen hätten, sind mir an unserem Krankenmaterial, das mehrere Hunderte von Fällen umfaßt, nicht bekannt geworden. Die Einförmigkeit der mimischen Bewegungen führt im übrigen dazu, daß der defektgeheilte Paralytiker nicht selten dem Encephalitiker ähnlich sieht. Ich lasse dahingestellt, inwieweit specifische Vorgänge in den Stammganglien gelegentlich dabei eine Rolle spielen.

Entsprechend der Gesichtsmimik auch die übrigen Bewegungen: Sie sind gleichförmig, der Impuls ist herabgesetzt, doch gelingt es dem Arzt durch aufmunternde Worte, die Bewegungen zu beschleunigen. So zieht sich der Patient, nachdem er langsam und schwerfällig ins Untersuchungszimmer kam, dann auf ermunternde Worte hin in der Regel rasch und in natürlichen, abgerundeten Bewegungen aus und an.

Die Sprache ist entsprechend dem Mangel an Affekt und damit der Ausdrucksschwäche in der Regel wenig moduliert, monoton. Eine mittlere Tonhöhe wird festgehalten. Entsprechend dem Mangel an Initiative ist das Sprachtempo ein verlangsamtes, dann in der Regel gleichmäßiges. Die Leseprobe wird in der Regel ohne Stockungen, ohne Auslassungen produziert. Ich habe die Beobachtung gemacht, und darauf bereits hingewiesen, daß der vollgeheilte Paralytiker, bei dem die Sprachmelodie eine natürliche, das Sprachtempo nicht verlangsamt ist, bei der Sprechprüfung häufiger stottert als der Defektgeheilte. Mir erscheint das durchaus einleuchtend. Der Vollgeheilte fühlt sich bei der Nachuntersuchung nicht selten etwas befangen, geniert, er fürchtet zu versagen, es geht ihm wie dem Radfahrer, wenn er auf die sonst glatt verlaufenden Bewegungen achtet und in diesem Moment sofort unsicher wird. Das gelegentliche Stottern des Vollgeheilten wird dann ein Zeichen dafür, daß die Situation entsprechend bewertet wird. Der Defektgeheilte dagegen — soweit nicht ausgesprochene artikulatorische Sprachstörungen zurückgeblieben sind — tut das nicht, seine Gefühlsabstumpfung bedingt bis zu einem gewissen Grade eine Sprachsicherheit.

## VI.

Sehen wir von den Fällen mit den ganz groben Defekten bzw. mit den mittelstarken Defekten ab, so müssen wir sagen, daß die Entscheidung über Art und Stärke des Defekts nicht die schematische psychiatrische Untersuchung im Rahmen der Klinik oder Poliklinik bringt, sondern die Lebensprobe. Und hier zeigt sich eben ganz besonders die praktische Bedeutung. Für den Laien ist der Defektgeheilte ein Mann, der „geistig nachgelassen" hat, der „nicht mehr derselbe ist wie früher". Geisteskrank nennt man ihn wohl nicht, infolge der Willens- und Gemütsabstumpfung kommt dieser behandelte Paralytiker auch kaum je in Konflikte mit seiner Umgebung. Man erzählt uns immer wieder, daß die Patienten nicht mehr so rege sind wie früher, daß sie weniger oder keinen geselligen Verkehr haben, daß sie nur selten das Gasthaus besuchen, außer der Arbeitszeit — soweit sie einem Beruf nachgehen können — das Haus kaum verlassen. Allgemeine Interessen sind nicht vorhanden, zu Hause sitzt der Patient untätig herum. „Man muß ihn zu allem schieben."

Das, was man Lebensprobe nennt, ist natürlich eng mit dem Begriff einer Berufsfähigkeit verknüpft, und wenn man die zahlreichen Arbeiten durchstudiert, die sich mit dem Erfolg der Fieberbehandlung beschäftigen, so wird man immer wieder feststellen können, daß der Grad der Berufsfähigkeit als Maßstab angelegt wurde. Grundsätzlich läßt sich natürlich gegen einen derartigen Maßstab nichts sagen, vom sozial-psychiatrischen Standpunkt aus muß man hierin das Wesentliche sehen, und das Wiedererreichen einer Berufsfähigkeit muß naturgemäß ein wichtiges Kriterium für den Erfolg darstellen. Nur ist es nicht das einzige Kriterium, nur geht die Berufsfähigkeit nicht parallel mit der klinischen Besserung. Hierin können wir nicht kritisch genug sein. Berufsfähigkeit bedeutet kein einheitliches Kriterium, da sich die sozialen Bedingungen für das Individuum viel zu sehr voneinander unterscheiden. So kann es beispielsweise vorkommen, daß wir beträchtliche Defekte bei der psycho-

logischen Analyse feststellen und daß der betreffende Patient viel verwertbarer ist, als wir darnach dachten. Ich habe auf zwei derartige Fälle meiner Beobachtungen hingewiesen, die beinahe grotesk wirken. Es waren 2 Fabrikarbeiter, bei beiden konnte ich als Reste deutliche Defekte feststellen, unverkennbar war der Mangel an Initiative, die Gefühlsabstumpfung. Ich war skeptisch gegenüber der Zukunft. Zu meiner Überraschung ergriffen beide Patienten nicht nur ihren Beruf wieder, sie leisteten nicht nur dieselbe Arbeit wie früher, der Werkmeister erklärte in beiden Fällen, er wäre jetzt mit diesen seinen Arbeitern viel zufriedener als vor der Erkrankung. Nach seinen Angaben arbeiteten sie fleißig, willig, sie kümmerten sich wenig um die Umgebung, beteiligten sich kaum an den Gesprächen der Arbeitskollegen, nicht an kleinen alltäglichen Streitigkeiten und Hetzereien und leisteten so faktisch mehr als vordem. Der — vom Interessenstandpunkt des Arbeitsgebers aus gesehen — Überschuß an „unproduktiver" Kraft, Überschuß an Willen und Intelligenz, der so oft im Arbeitsbetriebe zersetzend wirkt, ist in solchen Fällen nach der Behandlung geschwunden. Was klinisch ein Manko ist, ist sozial unter Umständen etwas Positives. Der Patient ist auf ein primitiveres Niveau herabgedrückt worden, ohne rechts und links zu sehen, ohne sich ablenken zu lassen, „läuft er im Tretrad".

Das sind natürlich Ausnahmefälle, auch gilt das nur für Arbeiter mit primitiver Beschäftigung, mit einer Tätigkeit, die eine größere Initiative nicht erfordert. Häufiger kommt das Gegenteil vor: Das sind die Fälle, die wir als Kliniker gern als voll geheilt bezeichnen möchten. Wir finden bei der Untersuchung und Unterhaltung durchaus nichts Auffälliges, aber draußen im Leben machen sich mitunter Defekte bemerkbar, die trotz der Geringfügigkeit doch schweren Schaden stiften können. Kleine und kleinste Verstöße etwa gegen den Takt machen sich oft recht bedenklich bemerkbar. Hierzu ist z. B. der Fall zu rechnen, von dem mir *Spielmeyer* berichtete. Ein Kaufmann, der von Paralyse geheilt erschien und gar nichts mehr bot, richtete in seinem Geschäft dadurch Schaden an, daß er seine Kunden, so gut er sie sonst bediente, in wenig taktvoller Weise nach der Zahlungsfähigkeit explorierte und sie damit verscheuchte. Weniger kritische Beobachter pflegen derartige Fälle in ihren Statistiken als voll geheilte und voll berufsfähige Fieberbehandelte rangieren zu lassen.

Wenn man statistisch die Erfolge der Malaria- und Recurrensbehandlung zu fassen sucht und dabei von der Berufsfähigkeit und Berufstätigkeit ausgeht, so wird man zu ganz verschiedenen Resultaten kommen müssen, je nach den Berufskreisen, die man im Auge hat. Besteht die Klientel im wesentlichen aus ungelernten Arbeitern, so wird der Erfolg der Malariabehandlung größer erscheinen, als wenn man etwa Sanatoriumspatienten, Patienten aus einer Privatpraxis der Statistik zu grunde legt. Wir finden in Arbeiterkreisen die Wiedererlangung der Berufsfähigkeit häufiger als in den intellektuellen Schichten. Als landwirtschaftlicher Arbeiter, als Rottenarbeiter, in mancherlei primitiv mechanischer Tätigkeit stellt der Defektgeheilte leidlich seinen Mann, besonders dann, wenn ihm die Möglichkeit gegeben wird, zur gleichen Arbeitsstelle zurückzukehren, die gleiche Tätigkeit wieder aufzunehmen, wenn der Arbeitgeber eine wohlwollende Rücksichtnahme walten läßt. Diese Rücksichtnahme ist natürlich nicht ohne Bedeutung, und so wird eine Arbeitsfähigkeit in manchen Fällen nur

vorgetäuscht, wenn das Mitleid den Arbeitgeber daran hindert, einen langjährigen Angestellten zu entlassen. Es wird auch dem ungelernten Arbeiter schon viel schwerer, weiter tätig zu sein, wenn er seine Stellung verloren hat, wenn er sich gar in einer Arbeit umstellen muß. Und je mehr Initiative ein Beruf verlangt, je mehr das Individuum infolge seines Berufes gezwungen ist, zu neuen Situationen Stellung zu nehmen, umsoweniger günstig sind die Erfolge. Also nicht nur die Größe des zurückgebliebenen Intelligenzdefektes, sondern die äußeren Bedingungen spielen für die soziale Leistungsfähigkeit eine Rolle. Einmal ist daran zu denken, daß das Wort „defektgeheilter Paralytiker" ein dehnbarer Begriff ist, das — wie ich mich ausgedrückt habe — der Akzent bald mehr auf der Heilung, bald mehr auf dem Defekt liegt, und zum andern wird der Heilungserfolg um so größer erscheinen, je günstiger die sozialen Bedingungen für den genesenen Patienten sind, wobei man sich natürlich noch vor Augen halten muß, daß die jeweilige wirtschaftliche Situation, der Arbeitsmarkt, eine Rolle mitspielt.

In diesen Fällen wird eben meistens die Lebensprobe entscheiden, aber es gibt doch einen Teil der Fälle, bei denen das autoritative Urteil des Arztes als ausschlaggebend verlangt wird.

Die gelegentlich an uns gestellte Frage, ob ein defektgeheilter Paralytiker für eine Straftat verantwortlich gemacht werden kann, ob der § 51 des StGB. angewendet werden soll, ist nicht von allzu großer Bedeutung. Wir können nämlich beobachten, daß defektgeheilte Paralytiker kaum Verbrechen begehen, dazu fehlt es ihnen eben an der Initiative, eine Willensschwäche ist meistens zu konstatieren. Und wenn der Behandelte doch einmal mit dem Gesetz in Konflikt kommt, dann sind es in der Regel keine Verbrechen, sondern kleine Vergehen, die psychologisch aus zurückgebliebener Urteilsschwäche und Willensschwäche zu erklären sind. Hier wird der Gutachter je nach der Schwere des Defektes helfend, erklärend, mildernd einspringen müssen.

Wesentlicher ist die mitunter an uns gestellte Frage, ob ein mit Defekt geheilter Paralytiker geschäftsfähig ist. Hier sind wieder zwei Gesichtspunkte zu berücksichtigen, genau so wie bei der Frage der Arbeitsfähigkeit.

Einmal wird die Größe des zurückgebliebenen Defektes von Bedeutung sein und dann natürlich die soziale Stellung des Betreffenden.

Eine der schwerwiegendsten Fragen, die erst durch die Malariabehandlung zu einer bedeutungsvollen geworden ist, ist die, ob der Arzt in seiner ärztlichen Autorität gewisse Betätigungen des behandelten Patienten decken will. Dann handelt es sich meist um Arbeitsleistungen, bei denen das persönliche Interesse auf der einen Seite, das Interesse der Allgemeinheit auf der anderen Seite berücksichtigt werden müssen. Wann darf beispielsweise ein Lokomotivführer wieder seine Maschine führen, ein Chauffeur wieder seinen Führerschein erhalten, wann darf einem Flugzeugführer ein Flugzeug wieder anvertraut werden? Der Psychiater wird hier vor außerordentlich schwierige Fragen gestellt, besonders dann, wenn seit der Fieberbehandlung ein Jahr oder noch längere Zeit verstrichen ist, der Defekt geringfügig, vielleicht überhaupt nicht mehr sicher nachweisbar ist. Im großen und

ganzen muß ich auf Grund unseres klinischen Materials sagen, daß behandelte Paralytiker, die über ein Jahr hinaus sich im guten Zustande befinden, keine nennenswerten Defekte zeigen und bei denen Blut und Liquor eine Besserungstendenz erkennen lassen, keine Tendenz zu Rückfällen zeigen. Ich habe jedenfalls — wir behandeln jetzt seit annähernd 6 Jahren mit Recurrens und Malaria — keine Rezidive solcher Fälle gesehen. Sie sind jedenfalls selten, aber unsere Beobachtungszeit ist doch noch relativ kurz, und deshalb steht das drohende Gespenst eines Wiederaufflackerns der Spirochätose immer im Hintergrund. Handelt es sich nun aber um sehr verantwortungsvolle Berufe bzw. um Arbeiten, bei denen auch die Mitmenschen in Gefahr gebracht werden können, so ist für den Arzt die größte Vorsicht am Platze, die Entscheidung kann nicht lange genug hinausgezögert werden, und wir müssen uns sagen: Bei Beantwortung dieser Frage hat der Arzt ausnahmsweise mehr die Interessen der Allgemeinheit als die des Individuums zu berücksichtigen. Es ist beispielsweise anzuraten, daß ein Lokomotivführer anderweit beschäftigt wird, daß der Flugzeugführer seinen Beruf zunächst aufgibt, daß das Chauffieren anderen übertragen wird.

Wenn ich sagte, daß manche Defekte sich in der ärztlichen Sprechstunde und auch im Berufsleben weniger sichtbar auswirken, so stellt dafür die Ehe ein feines Reagens dar. Gerade nach dieser Richtung habe ich das soziale Problem des defektgeheilten Paralytikers erst in seiner ganzen Bedeutung kennengelernt und mich zum ersten Male gefragt: Cui bono? Die Ehefrauen klagen gar nicht selten darüber, daß ihr Mann nicht wieder der alte geworden sei, er müsse angestoßen werden, er sei zwar gutmütig, vielleicht sogar verträglicher als früher, aber er sei doch eben „kein rechter Mann!“ Auf das physische Versagen — das übrigens in den meisten Fällen nach Fieberbehandlung festzustellen ist — wird oft unzweideutig hingewiesen. Die Ehefrauen empfinden sehr bald, wenn ihnen der Paralytiker in einem Zustand zurückgegeben wird, der ein geistiges Zusammenleben der Partner, eine eheliche Gemeinschaft in physischer wie in geistiger Bedeutung ausschließt, oder doch wenigstens auf ein Minimum reduziert. Die Ehefrauen empfinden mit der Umgebung den Mann als geistige Ruine, und ich habe es nicht selten erlebt, daß die Frauen dann mit einem vorwurfsvollen Blick die Hilfe des Arztes suchen, daß sie auf die gestörten ehelichen Verhältnisse hinweisen und daß sie, wenn sie sich mit dem Zustand des Mannes nicht abfinden können, wenn nicht der mütterliche Instinkt der Frau heilend und ausgleichend eintritt, der Last zu entledigen bestreben. Bei einem nicht kleinen Prozentsatz unserer behandelten Paralytiker und Paralytikerinnen wurde die Ehe in den Jahren, die unmittelbar nach der Fieberbehandlung folgten, auf Antrag des Ehepartners geschieden. Für den Psychiater und den Arzt, der die Nachbehandlung leitet, erwachsen hier Aufgaben, die nicht nur rein ärztlicher, sondern auch menschlicher Natur sind: Der Versuch, vor übereilten Schritten zu warnen, die Fürsorge für den defektgeheilten Paralytiker, der mitunter in der zerstörten Ehe verwahrlost lebt und für dessen Unterbringung die Fürsorgeorgane dann auf ärztliche Anregung eintreten müssen.

Und um dem sozial-psychiatrischen Bild die Abrundung zu geben, müssen wir noch hinzufügen, daß nicht nur die Paralytiker, die in den

Anstalten als Dauerinsassen leben, sondern auch die defektgeheilten der Häuslichkeit recht oft der Unterstützung bedürfen. Der Arbeitsversuch, der einige Monate nach Abschluß der Fieberbehandlung unternommen wird, scheitert nicht selten, und dann wird man ärztlich keine Bedenken tragen, in diesen Fällen das Bestehen einer Invalidität anzuerkennen, die Gewährung einer entsprechenden Rente vorzuschlagen.

## VII.

Welche Gründe sind es nun, die die sog. Defektheilungen der Paralyse bedingen? Die Beantwortung der Frage ergibt sich, wenn wir die Frage anders formulieren: Was können wir denn von einer Fieberbehandlung der Paralyse erwarten? Was dürfen wir von einer solchen Behandlung nicht verlangen?

Wir müssen uns vor Augen halten, daß die Fieberbehandlung der Paralyse ja im wesentlichen empirisch entstanden ist. Zum Ausbau der Methode führte ja die Beobachtung, daß Paralytiker, die interkurrent fieberhaft erkranken, besonders dann, wenn es sich um manische Formen handelte, in der Regel zu remittieren pflegten. Deshalb ging das Bestreben dahin, künstlich Fieber zu erzeugen. Man hatte ursprünglich in der Hauptsache wohl daran gedacht, daß das Fieber als solches, die erhöhte Temperatur das Wesentliche des Erfolgs ausmachten, daß unter dem Einfluß der erhöhten Temperatur die Spirochäten abgetötet werden. Zweifel gegen diese Annahme mußten aber durch die Beobachtung entstehen, daß auch Paralytiker, die wenig und kurz fiebern, außerordentlich günstige Remissionen haben können, und auch mancherlei andere Feststellungen *Jahnels* mußten bedenklich machen. Und so ist immer mehr die Ansicht in den Vordergrund getreten, daß nicht das Fieber als solches das Wesentliche darstellt, daß vielmehr die künstlich gesetzte Infektion die nach der Theorie von *Hauptmann* beim Paralytiker ja besonders schwachen Abwehrkräfte wieder zu stärken im stande ist, daß es somit im Körper zu einem neuen Kampf gegen die Spirochäten kommt. Worin auch die Wirkungsweise besteht, das Ziel muß in erster Linie die Abtötung der Spirochäten im Gehirn sein, und wir dürfen annehmen, daß mit der Fieberbehandlung weitgehend dies gesteckte Ziel erreicht wird. Anatomische Befunde der Wiener Schule — ich nenne besonders die Namen von *Sträussler* und *Koskinas* — lassen es als sehr wahrscheinlich erscheinen, daß tatsächlich die Spirochäten durch die Fieberbehandlung beeinflußt werden. Ob es sich dabei im Einzelfall um eine Abtötung aller Spirochäten handelt, ob die Spirochäten durch die Fieberbehandlung nur dezimiert werden, ob dann die restierenden Spirochäten nur für längere Jahre oder Jahrzehnte kampfunfähig gemacht worden sind, können wir vorläufig nicht mit Sicherheit sagen. Auf jeden Fall besteht aber die allergrößte Wahrscheinlichkeit, daß der parasitologische Prozeß im Gehirn zu einem Stillstand gebracht werden kann, wenn die Einwirkung auf die Spirochäten auch nicht in allen Fällen und nicht in vollem Maßstabe zu gelingen braucht. Die Spirochäten kampfunfähig zu machen, wird bei dem jetzigen Stande unserer Kenntnis vom Wesen der Paralyse also stets unser Hauptziel sein müssen. Vom parasitologischen Gesichtspunkte aus können wir uns also jedenfalls eine völlige

Heilung der Erkrankung vorstellen, und es ist recht wahrscheinlich, daß uns diese, sei es nun für die Dauer, sei es für längere Jahre, auch in sehr vielen Fällen gelingt.

Die Frage nach der Beeinflussungsmöglichkeit der Paralyse darf nun aber nicht nur parasitologisch beantwortet werden, sie ist vielmehr auch vom anatomischen Standpunkte aus zu überlegen. Die Anatomen — es seien hier nur die Namen *Niessl, Alzheimer, Spielmeyer, Jahnel, Jakob, Spatz* genannt — weisen ja immer wieder darauf hin, daß wir es bei der Paralyse einmal mit einem Entzündungsprozeß, zum anderen mit einem Degenerationsprozeß zu tun haben.

Kein Zweifel wird darüber entstehen, daß die paralytischen Entzündungsprozesse im Gehirn zu einer Rückbildung gebracht werden können. Daß mit dem Abtöten der Spirochäten nach dieser Richtung hin ein Rückgang bzw. eine Wiederherstellung eintritt, ist beispielsweise aus den Arbeiten von *Sträussler* und *Koskinas* zu ersehen. Wir können auch einen Schritt weiter gehen, und wir können uns durchaus vorstellen, daß ein beginnender Degenerationsprozeß in den Ganglienzellen der Hirnrinde bzw. in den entsprechenden Nervenbahnen rückbildungsfähig ist. Denken wir aber an die beträchtlichen Degenerationen, die wir in der Regel am Gehirn unbehandelt gestorbener Paralytiker zu finden pflegen, denken wir an den Untergang unendlicher Mengen von Ganglienzellen und die dadurch entstehende oft ja schon mit bloßem Auge sichtbare Verschmälerung der Hirnrinde, denken wir also an die Degenerationsprozesse, die bereits zu einem Untergang der Ganglienzellen und der entsprechenden Bahn geführt haben, so werden wir hier die Möglichkeit einer Restitution nicht anerkennen können. Nach unserem bisherigen Wissen können Ganglienzellen und Bahnen, die im Gehirn einmal zu grunde gegangen sind, nicht wieder erstehen, nicht wieder durch neue ersetzt werden. Das, was wir die einfache Demenz des Paralytikers nennen, dürfte wohl in letzter Linie auf das Zugrundegehen des nervösen Graus zu beziehen sein. Solange wir überhaupt einen psycho-physischen Parallelismus anerkennen wollen, dürfen wir wohl sagen, daß dem Fortschreiten der Degenerationserscheinungen bzw. dem fortschreitenden Absterben der Ganglienzellen das Fortschreiten der Verblödung entspricht.

Selbstverständlich ist das Seelische nicht primitiv meßbar, selbstverständlich kann man nicht sagen, daß derjenige Patient der Verblödetste sein muß, der die meisten Ganglienzellen verloren hat. Es gibt auch im Gehirn — wie *Anton* sich ausgedrückt hat — einen „Ersatz der Funktion", d. h. wir können annehmen, daß andere Teile des Gehirns bzw. andere Ganglienzellen für zu grunde gegangene eintreten. Es ist *Pollak* recht zu geben, wenn er sagt, daß wir das „ganglionäre Existenzminimum" gar nicht kennen. Sicher wird dieses individuell recht verschieden sein, und klinisch wird sich der Untergang von nervösem Grau eben erst dann bemerkbar machen, wenn kein vollkommener Ersatz der Funktionen in dem erwähnten Sinne mehr möglich ist. Aber Grenzen müssen wir annehmen, wenn wir diese Grenzen auch nicht generell festlegen können. Überschreitet der Degenerationsprozeß gewisse Grade, die zahlenmäßig nicht faßbar sind, so entstehen eben Intelligenzdefekte, die nun wiederum —

und das ist das Wesentliche für unsere Betrachtung — irreparable sind. Anders ausgedrückt: Wenn in dem Zeitpunkt, in dem die Fieberbehandlung im Gehirn zu wirken beginnt, die Degeneration nur recht wenig fortgeschritten war, wenn noch eine Rückbildung und anderseits ein Ersatz der Funktionen durch andere Gehirnzellen möglich ist, dann wird man eine Heilung erwarten dürfen, die nicht nur im parasitologischen Sinne als Heilung anzusprechen ist, sondern auch im klinischen, d. h. in diesem Falle im psychologischen Sinne. In solchen Fällen kann man erwarten, daß der behandelte Paralytiker auch geistig wieder die alte Höhe oder doch fast die alte Höhe erreicht. Waren die Degenerationserscheinungen in diesem Zeitpunkte aber schon weit fortgeschritten bzw. schreitet die Degeneration sehr rasch vor sich, also rascher als der Kampf gegen die Spirochäten sich auswirkt, so wird man vielleicht die Spirochäten abtöten können, man wird verhindern können, daß das Zerstörungswerk der Spirochäten fortgesetzt wird, aber die anatomischen Defekte, die bereits entstanden waren, sind dann so beträchtlich, daß man es nicht nur mit Gehirnnarben zu tun hat, die nur den Anatomen interessieren, daß vielmehr entsprechend auch psychische Defekte zurückbleiben. Und dann haben wir eben den Patienten vor uns, auf dessen außerordentliche klinische und soziale Bedeutung ich zuerst hingewiesen habe, den von mir „defektgeheilten Paralytiker" genannten Patienten.

## VIII.

Unter dem Eindruck der zunehmenden Zahl defektgeheilter Paralytiker hatte ich seinerzeit in Wien nun die Frage aufgeworfen, ob es nicht rätlich wäre, diejenigen Paralytiker von der Fieberbehandlung auszuschließen, bei denen bei sonst günstiger Beeinflussung des Prozesses doch derartig beträchtliche Defekte mit Sicherheit erwartet werden müßten, daß damit die Verblödung gewissermaßen in Permanenz erklärt würde, der natürliche Ablauf der Paralyse zwar unterbrochen, aber eben doch ein niemanden befriedigender Dauerzustand geschaffen würde. Gegen diesen Gedanken sind Bedenken in Richtung ärztlicher Ethik geäußert worden. Ich persönlich kann diese Bedenken nicht teilen, zum mindesten würden diese Bedenken für mich nicht ausschlaggebend sein. Ich halte es nicht für die Pflicht des Arztes, darauf zu bestehen, daß durch eine immerhin nicht ganz ungefährliche Behandlungsmethode ein im speziellen Falle zu erwartendes Siechtum verlängert wird. Man darf ja nicht vergessen, daß die Entscheidung letzten Endes bei den Angehörigen liegt, da die Fieberbehandlung in gewisser Beziehung einer Operation gleichzusetzen ist, da die Angehörigen auf Gefahren und Aussichten aufmerksam zu machen sind. Die Genehmigung würde nun sicher öfter versagt werden, wenn mit Wahrscheinlichkeit keine Wiederherstellung, sondern nur eine mögliche Erhaltung des Lebens mit geistigem Siechtum ärztlich vorausgesagt würde.

Ich konnte schon damals darauf hinweisen, daß ja auch *Gerstmann*, der Vertreter der Wiener Schule, in seinem von *Wagner-Jauregg* sanktionierten Buche grundsätzlich kein Gegner dieser meiner Ansicht sein kann, wenn er schreibt:

„In länger dauernden und weiter vorgeschrittenen Krankheitsfällen, in denen im Sinne des Ausgeführten ein namhafter Behandlungserfolg sich als unwahrscheinlich erweist, wird man, wenn von somatischer Seite sich irgendeine ernstlichere Kontraindikation ergibt, oder wenn von seiten der Angehörigen keine entsprechende Geneigtheit für die Durchführung der Kur vorliegen sollte, von einer Malariaimpfung eher absehen können als in den weniger vorgeschrittenen oder initialen Fällen."

Und wenn *Gerstmann* weiter sagt, daß „Dauer und Stadium der paralytischen Erkrankung bei der Indikationsstellung entsprechende Berücksichtigung erfordern", so wird damit ja zugegeben, daß nichtaussichtsreiche Fälle von der Behandlung ausgeschlossen werden dürfen.

Wenn ich nun trotzdem die von mir aufgeworfene Frage in der Praxis nicht bejahend beantworte, wenn in der hiesigen Klinik die übergroße Mehrzahl der Patienten mit Malaria behandelt wird, so liegt das entscheidende Moment darin, daß die Prognosestellung zurzeit noch auf recht schwachen Füßen steht, zurzeit noch wenig ausgebaut ist. Die Frage, ob ein Paralytiker körperlich gegen eine Fieberbehandlung widerstandsfähig genug ist, wird für den, der einige klinische Erfahrung hat, nicht schwer zu beantworten sein, diese Frage erscheint mir aber weniger bedeutungsvoll, denn: ohne Fieberbehandlung ist die Prognose der Paralyse infaust, quoad vitam bedeutet die Behandlung also kaum ein Risiko. Die Frage jedoch, ob, wenn die Fieberbehandlung günstig verlaufen ist, sich nun auch die geistigen Störungen derart weit zurückbilden, daß keine oder doch nur geringfügige psychische Defekte zurückbleiben, läßt sich nur mit großer Vorsicht, mit vielen „Wenn und Aber" beantworten.

Die Frage wäre ja die, ob wir aus dem klinischen Bilde der Paralyse Schlüsse auf die Ausbreitung und Intensität des Degenerationsprozesses ziehen können. Und das ist eben leider nur recht bedingt der Fall. Sicher ist, daß die initiale Form der Paralyse im allgemeinen die günstigste Behandlungsprognose gibt. Ich muß aber immer wieder darauf hinweisen, daß es falsch ist — wir lesen derartiges immer wieder in Statistiken — etwa schematisch festzustellen, wie lange Zeit das erste Wetterleuchten der Erkrankung zurückliegt. Diese Dauer des Prozesses — ganz abgesehen davon, daß die Anamnese nach dieser Richtung hin oft recht dürftig ist — gibt deshalb keine sichere Auskunft, weil ja das Tempo der Paralyse sehr wechselnd sein kann, wenn wir auch für die meisten Fälle ein Durchschnittstempo annehmen können. Haben wir es aber mit der galoppierenden Form der Paralyse zu tun, so hat die Frage nach dem augenblicklichen anatomischen Zustand keine Bedeutung, da das Tempo eben maximal gesteigert ist, da der Prozeß rascher fortschreitet, als die Behandlung Hilfe bringen kann. Wir wissen ja auch, daß die galoppierende Paralyse eine recht ungünstige Prognose hat. Anderseits gibt es Fälle, die weit zurückreichen, bei denen man ein länger dauerndes Glimmen des Krankheitsprozesses annehmen muß, bei denen der Grad der Störung aber eben nur ganz langsam zugenommen hat. Solche Fälle — ich denke etwa an Paralytiker, die vor 3 Jahren einen Anfall und einen Erregungszustand hatten, dann aber relativ symptomlos lebten — können bezüglich der zu erwartenden Defekte viel günstiger dastehen als eben Fälle, die erst kurz

vor der Behandlung klinisch eingesetzt haben. Da aber, wie schon angedeutet, die meisten Paralysen in einem Durchschnittstempo verlaufen, wird man dann einen gewissen Parallelismus zwischen Dauer und Fortgeschrittensein des Gehirnprozesses erwarten können.

Schon aus früheren Jahrzehnten, als wir noch keine Fieberbehandlung kannten, wissen wir, daß Paralytiker mit manischem Zustandsbild besonders zu Remissionen neigen, diese Erfahrung bestätigte sich auch bei der Fiebertherapie. Sie wirkt ja bekanntlich vorwiegend auf den entzündlichen Prozeß, und *Hauptmann* hat schon 1921 das manische Bild der Paralyse in Parallele zum entzündlichen Vorgang bzw. zur lokalen Anwesenheit der Spirochäten im Gehirn zu setzen versucht (damals im Gegensatz zu den nicht lokalisierten toxischen Prozessen und deren Beziehung zu anderen psychischen Symptomen der Paralyse). Wenn nun dieses manische Bild im Beginn des klinischen Verlaufs steht, wenn es sich also nicht erst auf eine schleichend sich entwickelnde Demenz aufpfropft, wenn dieser manisch Kranke in seinen Handlungen und Wahnideen noch relativ produktiv ist, so darf man annehmen, daß der degenerative Prozeß nicht fortgeschritten ist, und in solchen Fällen haben wir dann — wenn es sich nicht um einen galoppierenden Verlauf handelt — in der Regel eine Heilung ohne gröberen Defekt zu erwarten.

Nun habe ich die Ansicht vertreten, daß die einfach-demente Form der Paralyse, also jene Form, bei der die Kranken langsam veröden, das korrespondierende psychische Bild der Rindendegeneration darstelle, daß man in diesen Fällen trotz Fieberbehandlung stets zurückbleibende Defekte erwarten müsse. In der Literatur lesen wir jedoch auch hier von guten Erfolgen, von Heilungen ohne Defekt. Ich habe das so zu erklären versucht, daß unter dem Namen „einfache Demenz" zwei Bilder verschiedener psychologischer Genese zusammengeworfen werden. Auf der einen Seite die läppisch dementen Paralytiker, die relativ lucide, dabei aber leistungsunfähig sind. Solche meist euphorische Kranke lösen beispielsweise gestellte Aufgaben nicht, auch wenn sie wiederholt gestellt werden, sie können es eben nicht, weil das hierfür notwendige Substrat weitgehend zerstört ist. In diesen Fällen von echter Demenz sind nach meiner Erfahrung nur Stillstände, aber keine Heilungen ohne Defekt zu erwarten. Anders verhält es sich in den Fällen, bei denen ich eine „Pseudodemenz" annehmen möchte, die aber offenbar in vielen Statistiken mit zu den einfach-dementen Formen der Paralyse gezählt werden. Diese Kranken sind nicht lucide, sie sind benommen, sie sind apathisch. Das klinische Bild hat mitunter Ähnlichkeit mit psychischen Zuständen, die wir bei Typhus, bei Meningitis, bei Encephalitis finden. Auch solche Kranke, die übrigens nicht euphorisch sind, antworten häufig zunächst nicht oder falsch, auf wiederholte Fragen, auf energisches Aufrütteln — ganz wie bei benommenen Meningitikern — wird schließlich aber doch geantwortet. Das anatomische Korrelat: die Bahn ist nicht zerstört, die Bahnung ist nur erschwert. Ich habe die Theorie aufgestellt, daß starke entzündliche Erscheinungen im Gehirn in diesen Fällen wohl eine Hirnschwellung bedingen, daß der hierdurch entstehende Druck auf Zellen und Bahnen gewissermaßen narkotisierend wirkt und einen soporösen Zustand bedingt, wie die Liquorvermehrung bei der Meningitis. Auch daran habe ich

gedacht, daß beginnende Degenerationserscheinungen in den Markscheiden und Ganglienzellen ein derartiges Bild hervorrufen können. Jedenfalls, und das ist das Wesentliche, sind diese Fälle von Pseudodemenz Fälle, bei denen wir die Hoffnung haben können, daß eine Heilung ohne gröberen Defekt eintritt, den wir nach meiner Ansicht beim echt Dementen fast immer erwarten müssen.

Vom klinischen Bilde ausgehend, können wir also etwa nur so viel sagen: je länger klinische Symptome bei einem Paralytiker schon bestanden haben, umsoweniger wahrscheinlich ist die Heilung ohne zurückbleibende Defekte, wobei allerdings einschränkend zu sagen ist, daß kein unbedingter Parallelismus zwischen Verlaufszeit und Gehirnprozeß besteht, da das Tempo der Paralyse ein verschiedenes ist. Wir können weiter sagen, daß manische Formen der Paralyse eine relativ gute Aussicht auf Heilung ohne nennenswerten Defekt haben, wenn der Patient im ersten Beginn behandelt wird und der Prozeß nicht galoppierend ist. Mit ziemlicher Sicherheit kann man weiter sagen, daß Paralytiker, bei denen das Bild der einfachen Demenz vorliegt, bezüglich zurückbleibender Defekte eine ungünstige Prognose geben. Diese Fälle mit echter Demenz dürfen aber mit dem von mir als Pseudodemenz bezeichneten Paralytiker nicht verwechselt werden bzw. es muß versucht werden, sie auseinander zu halten.

## IX.

Unter dem Eindruck der Tatsache, daß eine Prognosestellung auf Grund des klinischen Bildes — soweit die Frage nach den zu erwartenden Defekten zu erörtern ist — noch mit sehr viel „Wenn und Aber" belastet ist, habe ich vorgeschlagen, die Encephalographie heranzuziehen und entsprechende Untersuchungen angestellt. Ich bin dabei von folgenden Gedanken ausgegangen: Wenn beträchtliche Degenerationsprozesse im Gehirn vorliegen, wenn dadurch also schon eine merkbare Atrophie entstanden ist und damit nicht wieder gutzumachende Defekte, so müßte als Folge eine Erweiterung der Ventrikel auftreten, und weiterhin müßte man die subarachnoidealen Räume stärker als gewöhnlich mit Luft gefüllt finden. Ich war mir klar darüber und bin mir auch jetzt noch darüber klar, daß die Encephalographie ihre Fehlerquellen hat. Ich kann mir weiter vorstellen, daß entzündliche Liquorveränderungen mit Liquorvermehrung und damit Erweiterung der Liquorräume häufig im Sekundärstadium der Lues und darnach zu finden sind, daß ein solcher Befund also den eigentlichen Degenerationsprozeß im Gehirn vorausgehen könnte. Eine leichte Erweiterung der liquorführenden Räume brauchte demnach — ganz abgesehen von einem angeborenen Hydrocephalus — noch nicht für eine stärkere Atrophie zu sprechen. Ein so erfahrener Anatom wie *Spielmeyer* äußerte sich aber mündlich mir gegenüber darin, daß die durch Hirnatrophie verursachte Erweiterung der Liquorräume bei fortgeschrittener Paralyse sicher eine beträchtlich größere sei als die von früheren entzündlichen Liquorveränderungen bedingte.

Ich habe mir nun gesagt, daß die Untersuchungen entscheiden müssen, und ich habe eine große Anzahl Paralytiker vor und nach der Behandlung in der hiesigen Klinik encephalographiert. Diese Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen. Auf Grund der bisherigen Feststellungen glaube ich jedoch sagen

zu können, daß die Encephalographie uns doch für unsere Fragestellung Antworten geben kann, und meine in Wien bekanntgegebenen vorläufigen Ergebnisse sind unterdessen aus der Hamburger psychiatrischen Klinik von *Guttmann* und *Kirschbaum* bestätigt worden. Diese bereits bekanntgegebenen Resultate, die ich hier unverändert wiederhole, sind die folgenden:

1. Die Encephalographie bedeutet für den Paralytiker einen Eingriff, der gut vertragen wird. Es kann das unter Umständen differentialdiagnostisch gegenüber anderen Krankheiten verwertet werden. Nicht ein einziger Paralytiker hat bei dem Eingriff erbrochen, während ein solches Erbrechen bei der Encephalographie sonst sehr häufig auftritt.

2. Entgegen meinen ursprünglichen Erwartungen fehlt beim Paralytiker — auch dort, wo eine stärkere Atrophie zu erwarten wäre — auffallend häufig stärkere Luftansammlung an der Oberfläche des Gehirns. Es dürfte das zum Teil auf die beim Paralytiker vielfach festzustellenden Verwachsungen zu beziehen sein. Deshalb ist die Encephalographie meines Erachtens nicht immer geeignet, uns über die Lokalisation des zur Rindenatrophie geführten paralytischen Prozesses mit unbedingter Sicherheit etwas zu sagen.

3. Die Ventrikelfüllung dagegen ergibt — soweit sie in genügender Weise gelingt und nicht Fehlerquellen die Deutung erschweren — meist einen deutlichen Parallelismus zwischen Ventrikelerweiterung und Krankheitsstadium. Je mehr wir nach dem klinischen Bilde ein Fortgeschrittensein des Krankheitsprozesses annehmen müssen, um so häufiger zeigt sich auf dem Encephalogramm der Hydrocephalus internus. In solchen Fällen werden wir also günstigen Falls eine Heilung mit Defekt erwarten dürfen. Initiale Paralysen dagegen zeigen nur wenig oder fast gar nicht vergrößerte Ventrikel. Bei diesen letzteren Fällen ist die Hoffnung berechtigt, daß die Behandlung zu einer Heilung ohne gröberen Defekt führt.

## X.

Das wesentlichste sozial-neurologische Problem des letzten Dezenniums stellen die Metencephalitiker, das wesentlichste sozial-psychiatrische Problem die defektgeheilten Paralytiker. Diese von mir aufgestellte Behauptung wird, soweit die Paralytiker in Frage kommen, weiterhin ihre Geltung behalten. Die ärztliche Aufgabe kann es aber nicht nur sein, die Paralyse im parasitologischen Sinne zu heilen, die Heilung muß vielmehr in einer Form angestrebt werden, deren Wert nicht angezweifelt werden kann. Daß die Frühdiagnose allein uns nicht zum Ziele führt, glaube ich beweiskräftig dargelegt zu haben. Sie ist zurzeit aber immer noch die wesentlichste Voraussetzung, die Zahl der „defektgeheilten Paralytiker“ zu mindern.

3 2044 047 323 126